

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЗ „ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ”  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЗ „ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ”**

**СІРЧАК ЄЛИЗАВЕТА СТЕПАНІВНА**

УДК: 616.36-004-02-06-08(043.5)

**МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ  
ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

**14.01.36 – гастроентерологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

**Дніпропетровськ – 2013**

Дисертація є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ „Ужгородський національний університет” МОН України

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор **АРХІЙ Емілія Йосипівна**, ДВНЗ „Ужгородський національний університет” МОН України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **СТЕПАНОВ Юрій Миронович**, ДУ “Інститут гастроентерології” Національної академії медичних наук України (м.Дніпропетровськ), директор

доктор медичних наук, професор **КЛЯРИТСЬКА Ірина Львівна**, ДЗ „Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського”, (м. Сімферополь), завідувач кафедри терапії та сімейної медицини

доктор медичних наук, професор **КОЛОМОЄЦЬ Михайло Юрєвич**, Державна наукова установа „Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” державного управління справами (м. Київ), заступник директора з наукової роботи

Захист відбудеться “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2013 року о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 ДЗ „Дніпропетровська медична академія” МОЗ України та ДУ „Інститут гастроентерології” НАМН України (пр.Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДЗ „Дніпропетровська медична академія” МОЗ України (вул. Дзержинського, 9, м.Дніпропетровськ, 49074)

Автореферат розісланий “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2013 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор

В.В.Родіонова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Однією з актуальних і складних проблем сучасної гастроентерології та хірургії є лікування ускладнень, що розвиваються при формуванні портальної гіпертензії (ПГ) у хворих на цироз печінки (ЦП) (В.І.Русин, К.Є.Румянцев, 2009; Ю.М.Степанов, Г.А.Анохина, 2010).

За останні 20 років спостерігається виражена тенденція до зростання кількості захворювань печінки. Сьогодні у світі нараховується понад 2 млрд. осіб із патологією печінки, що в 100 разів перевищує показники поширеності ВІЛ-інфекції (О.Є. Самогольська, 2009). Тільки в країнах СНД щорічно реєструють від 500 тис. до 1 млн. людей, які страждають різними захворюваннями печінки (Т.Д. Звягинцева, С.В. Глушко, 2010). В Україні за останні 10 років поширеність хронічних гепатитів і ЦП збільшилася більш ніж у 2,5 рази, на диспансерному обліку стоїть більше 280 тис. хворих на хронічні гепатити різної етіології (620 на 100 тис. населення) і більше 40 тис. хворих на ЦП (128 на 100 тис. населення) (Н.Г.Гравіровська і співавт., 2008). Смертність пацієнтів з різною патологією печінки за останні 20 років зросла удвічі. Захворювання печінки є серйозною медико-соціальною проблемою, оскільки 60% хворих, що страждають від цієї патології, складають особи працездатного віку (Т.Д. Звягинцева, С.В. Глушко, 2010).

Різкому збільшенню кількості хворих на ЦП сприяло збільшення рівня захворюваності вірусними і токсичними (алкогольними) ураженнями печінки (О.Я.Бабак, 2007; С.М.Ткач, 2009; А.Э. Дорофеев, О.А. Рассохина, 2010; R.S.O'Shea і співавт., 2010). Збільшення споживання алкоголю спостерігається в усьому світі, особливо в США, Європі, зокрема і в Україні. Алкоголізм незмінно знаходиться в першій п'ятірці причин смертності у чоловіків як в Україні, так і в інших країнах Європи (А.И. Хазанов і співавт., 2009; J.V. Trabut і співавт., 2008). У випадку тривалого, систематичного вживання алкогольних напоїв імовірність прогресування запалення й фіброзу печінки складає 40-60%. Алкогольний цироз розвивається приблизно в 15-20% осіб, які зловживають алкогольними напоями впродовж 5-20 років, частіше в чоловіків (І.М. Скрипник, 2008; А.И. Хазанов і співавт., 2008; N.C. Voetticer і співавт., 2008).

До 40% хворих на ЦП протягом тривалого часу не пред'являють ніяких скарг, у них зберігається безсимптомний перебіг захворювання (E. Nguyen-Khas і співавт., 2008). Проте, як тільки розвиваються ускладнення (асцит, кровотечі з варикозно розширених вен (ВРВ) стравоходу та шлунка або печінкова енцефалопатія (ПЕ)), прогресивне погіршення стану стає неминучим (Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев, 2009; P. Angeli, C. Merkel, 2008; G. Kircheis і співавт., 2009). Тому, рання діагностика цих захворювань надзвичайно важлива. Своєчасне виявлення цієї патології дозволяє за допомогою профілактичних і фармакологічних засобів істотно збільшити тривалість і покращити якість життя таких хворих.

Ускладнення ЦП є визначальними для життєвого прогнозу пацієнтів, які страждають від цієї хвороби (Є.М. Стародуб, 2009). Декомпенсація ЦП часто асоціюється з поліорганною дисфункцією, що включає гемодинамічну нестабільність, розвиток ниркової і церебральної дисфункції, які призводять до високого ризику летального наслідку.

Найвагомішою ознакою декомпенсації циротичного процесу є ПГ (Н.В. Харченко, 2009; M.Martel і співавт., 2010). Серед ускладнень ПГ найбільш загрозливими для життя є не тільки кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, головним джерелом яких є ВРВ стравоходу і шлунка, енцефалопатія, а й розлади циркуляції практично у всіх органах, включно з легенями (гепатопульмональний синдром), шлунком (гастропатія, асоційована з ПГ), серцем (гепатокардіальний синдром), нирками (гепаторенальний синдром (ГРС)) (V.Arroyo і співавт., 2008). Важкість основних клінічних проявів ЦП, як правило, визначає прогноз і тактику лікування.

З огляду на це патогенез ПГ доцільно розглядати у зв'язку з природою характерних для неї ускладнень. Важливу роль в етіопатогенезі ПГ відіграють вазоактивні субстанції: гістамін, серотонін, глюкагон, простагландіни, цитокіни, жовчні кислоти, окис азоту, бактеріальні ендотоксини, ендотелін-1, тромбосани, простациклін та ін. (Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, 2007; L.Castéra і співавт., 2009). У сучасній науковій літературі накопичений певний матеріал, що відображає рівні деяких вазоактивних субстанцій при захворюваннях печінки, є експериментальні дослідження регуляції вазоактивними субстанціями окремих ланок формування ПГ, проте відсутній системний підхід у вивченні ролі основних класів біологічно активних речовин (БАР) у виникненні ускладнень ПГ у хворих із ускладненими формами ЦП.

Нині дослідники велику увагу приділяють вивченню стану ендотелію судин. Відповідно до сучасних уявлень, ендотелій – не просто напівпроникна мембрана, що вистилає внутрішню поверхню судин, а дифузно розсіяний по всіх тканинах активний ендокринний орган, найбільший в організмі, здатний до безперервної продукції БАР. Однією з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу. Ці речовини відіграють важливу роль в організмі, відповідаючи за регуляцію тону судин (секреція вазоактивних медіаторів), підтримуючи їх анатомічну будову (синтез та інгібування факторів проліферації), збереження гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу й агрегація тромбоцитів), беруть участь у процесах місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів) (Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков, 2009). Для ендотелія, який нормально функціонує, характерне збалансоване утворення судинозвужувальних і судинорозширювальних субстанцій (Y. Iwakiri, R.J. Groszmann, 2007).

Однак функція Ет та його взаємодія із системою циркуляції при ЦП вивчені недостатньо, хоча встановлено, що печінка значною мірою впливає на стан

ендотелію через обмін L-аргініну (V. Vai і співавт., 2009), окису азоту, аденозину та ендотелінів, а також через синтез, активацію та дезактивацію цитокинів, продуктів перекисного окислення ліпідів, молекул адгезії, факторів про- та антикоагуляції, імунокомплекси.

Досліджень у цьому напрямі проведено вкрай мало, хоча значення цього питання очевидне. Вивчення особливостей участі вазодилатуючих ангіопротективних та вазоконстрикторних агентів дозволить підійти до об'єктивної оцінки значення цих речовин у фізіологічному контролі багатьох системних процесів і до аналізу їх патогенетичної ролі в розвитку і формуванні ПГ та її ускладнень у хворих на ЦП.

Велика поширеність ЦП, прогресивний перебіг захворювання, недостатня ефективність сучасних методів лікування, розвиток важких івалідизуючих ускладнень визначає високу медичну і соціально-економічну значущість вивчення ЦП. Досягнуто помітних успіхів у діагностиці та лікуванні ЦП, однак ще багато питань залишається без відповіді (Ю.М.Степанов, 2007).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної держбюджетної теми № 628 “Концепція адекватного етіопатогенетичного, трофологічного лікування гепатогенної гастропатії та виразки при хронічних захворюваннях печінки” (номер державної реєстрації – 0105 U 009068), яка виконувалася на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб і хірургічних хвороб медичного факультету ДВНЗ “Ужгородський національний університет”. Здобувач є безпосереднім співвиконавцем цієї теми.

**Мета роботи.** Вивчити основні механізми формування ускладнених форм цирозу печінки та розробити оптимальні методи їх корекції для вдосконалення ефективності лікування та профілактики.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити найбільш значущі показники функціонального стану печінки залежно від прогресування цирозу печінки.
2. Оцінити особливості порушень амінокислотних резервів сироватки крові та характер ендотоксемії у хворих на цироз печінки залежно від неускладненої чи ускладненої форми перебігу захворювання.
3. З'ясувати характер порушень функцій ендотелію як важливого складника регуляції тонуса судин при цирозі печінки та її роль у розвитку асцити, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії, кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка.
4. Дослідити особливості динаміки рівня простагліну в сироватці крові у хворих на цироз печінки залежно від формування асцити та гепаторенального синдрому.

5. Визначити взаємозв'язок порушень гемодинаміки в екстракраніальних судинах головного мозку з інтенсивністю проявів ендотеліальної дисфункції в процесі формування печінкової енцефалопатії.
6. Вдосконалити схеми медикаментозної профілактики кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу та шлунка на основі  $\beta$ -адреноблокаторів та антагоністів рецепторів ангіотензину II при цирозі печінки із врахуванням показників центральної гемодинаміки.
7. Встановити основні показання для диференційованого підбору консервативних та екстракорпоральних методів лікування резистентного асцити і гепаторенального синдрому залежно від вираженості проявів ендотеліальної дисфункції, показників токсикозу у хворих на цироз печінки.
8. Виявити типи та ступінь печінкової енцефалопатії з урахуванням змін когнітивних функцій, вираженості дисбіозу та ендотоксемії у хворих на ускладнені та неускладнені форми цирозу печінки та розробити схеми медикаментозної терапії та профілактики.
9. Обґрунтувати превентивний та лікувальний ефекти консервативних (поєднання пре- та пробіотиків, комбінованих препаратів і препаратів L-аргініну) та екстракорпоральних методів гемокорекції залежно від прогресування цирозу печінки і вираженості печінкової енцефалопатії, кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, асцити, гепаторенального синдрому.

*Об'єкт дослідження:* хворі на цироз печінки.

*Предмет дослідження:* функціональний стан печінки, нирок, центральної та церебральної гемодинаміки для визначення патогенетичних аспектів формування цирозу печінки і шляхи їх корекції.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні, лабораторні (загальноприйняті методи лабораторної діагностики, а також визначення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1), простагландинів (P<sub>g</sub>) F<sub>2</sub> $\alpha$  та I<sub>2</sub> (простацикліну), антитромбіну (АТ) III, D-димеру, фактора фон Виллебранда (ФфВ), амінокислот (АК), інсуліну, аміаку в сироватці крові; рівня ендотоксинів - за допомогою методу комплексної токсикометрії; кал на дисбактеріоз); інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, ультразвукова доплерографія судин (судин черевної порожнини, серця, головного мозку, оцінка ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією), фіброезофагогастродуоденоскопія, добовий моніторинг серцево-судинної системи, С<sup>13</sup>-метацетиновий дихальний тест (С<sup>13</sup>-МДТ), електроенцефалографія); психометричні тести (шкала MMSE (Mini-Mental State Examination) - коротка шкала оцінки психічного статусу, шкала самооцінки (Ч. Д. Спілберга та Ю. Л. Ханіна), шкала депресії Бека, тест копіювання ліній („Лабіринт”), тест зв'язку чисел, символно-цифровий тест, методика „Числовий квадрат”, тест Мюнстерберга,

методика „Розстановка чисел”, методика „Пам'ять на числа”, методика „Пам'ять на образи”); методи статистичного аналізу.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доведена доцільність та ефективність поєднання неінвазивних методів для визначення ступеня ураження печінки за допомогою  $C^{13}$ -метацетинового дихального тесту та спеціальних тестів (MDA, GUCI, FPI) у хворих на цироз печінки.

Вперше хворим на цироз печінки проведено визначення ендотеліальної дисфункції, що включає поєднання таких показників, як фактор фон Віллебранда, ендотелін-1, простагландин F2 $\alpha$  та простациклін у сироватці крові.

Вперше хворим на цироз печінки вивчена закономірність динаміки рівня простацикліну у сироватці крові залежно від формування асцити та гепаторенального синдрому і вираженості функціональних порушень в печінці. Доведено зменшення показників простацикліну у сироватці крові при формуванні резистентного асцити (клас В), з мінімальними значеннями – у хворих на цироз печінки класу С з гепаторенальним синдромом.

Вперше у хворих на цироз печінки встановлений взаємозв'язок між ступенем вираженості печінкової енцефалопатії та порушенням гемодинаміки в екстракраніальних судинах головного мозку за рахунок зниження еластичності церебральних судин і їх спазму внаслідок ендотеліальної дисфункції. Доведено більш виражене зниження лінійної швидкості кровотоку в каротидному басейні, особливо на початкових стадіях печінкової енцефалопатії.

Вперше запропоновано диференційований підхід до підбору консервативних та екстракорпоральних методів лікування хворих на цироз печінки з резистентним асцитом та гепаторенальним синдромом залежно від рівня простацикліну у сироватці крові, а також від розмірів токсинів та їх міцності із токсиннесучими фракціями.

Удосконалено доцільність проведення профілактики кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу та шлунка у хворих на цироз печінки із застосуванням антагоністів рецепторів ангіотензину II. Встановлено їх ефективність в індивідуально підібраній терапевтичній дозі на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, що сприяє зменшенню проявів гіпердинамічного типу циркуляції та ускладнень цирозу печінки.

Запропоновано, апробовано й обґрунтовано оптимальні схеми профілактики і терапії кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, асцити, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки на фоні базисної, що включає:  $\beta$ -адреноблокатори або антагоністи рецепторів ангіотензину II, пре- та пробіотики, препарати L-аргініну, а також екстракорпоральні методи гемокорекції для нормалізації функціональних порушень в печінці, амінокислотного дисбалансу, проявів ендотоксикозу та дисфункції ендотелію.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведені дослідження мають практичне значення в галузях медицини: гастроентерології, терапії, сімейній медицині, хірургії, реаніматології та інтенсивній терапії.

Результати досліджень обґрунтовують необхідність проведення неінвазивного  $C^{13}$ -метацетинового дихального тесту в поєднанні із загальноприйнятими методами діагностики у хворих на цироз печінки для визначення функціонального стану печінки та прогнозування перебігу захворювання.

Встановлена доцільність визначення маркерів дисфункції ендотелію у хворих на цироз печінки для їх своєчасної корекції та профілактики кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, асцити, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії.

Доведена важливість визначення у хворих на цироз печінки рівня простацикліну в сироватці крові, як раннього маркера формування рефрактерного асцити та гепаторенального синдрому.

Розроблено і апробовано «Спосіб діагностики гепаторенального синдрому при цирозі печінки» (Патент на корисну модель № 78111 Україна).

Обґрунтована важливість нейропсихометричного тестування у хворих на цироз печінки для оцінки когнітивних функцій, рухових розладів та виявлення проявів печінкової енцефалопатії вже на ранніх етапах їх формування.

Доведена доцільність оцінки гемодинамічних порушень в екстракраніальних судинах головного мозку у хворих на цироз печінки для прогнозування виникнення печінкової енцефалопатії та своєчасної її корекції.

З метою профілактики кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, хворим на цироз печінки доведена ефективність призначення  $\beta$ -адреноблокаторів або антагоністів рецепторів ангіотензину II в індивідуально підібраній терапевтичній дозі, під контролем частоти серцевих скорочень у поєднанні із пребіотиками, пробіотиками та препаратами L-аргініну. Доведена їх ефективність на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, що сприяє зменшенню проявів гіпердинамічного типу циркуляції та ускладнень цирозу печінки.

При формуванні резистентного асцити та гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки визначено необхідність диференційованого підходу до проведення консервативних та екстракорпоральних методів терапії з урахуванням показників простацикліну у сироватці крові, а також розмірів токсинів та їх міцності із токсиннесучими фракціями.

Доведена ефективність комплексного консервативного та екстракорпорального методів терапії у профілактиці і лікуванні кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, асцити, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки. Запропонована схема включає диференційований підбір  $\beta$ -адреноблокаторів або антагоністів рецепторів ангіотензину II, сечогінної терапії, пребіотиків, пробіотиків, препаратів L-аргініну

на фоні базисної терапії в стадії компенсації цирозу печінки, а в стадії декомпенсації – слід проводити екстракорпоральні методи детоксикації.

**Впровадження результатів роботи в практику.** Отримані результати дослідження використовують у навчальному процесі на кафедрах медичного факультету ДВНЗ „Ужгородський національний університет”: пропедевтики внутрішніх хвороб, госпітальної терапії, хірургічних хвороб, факультетської терапії, а також впроваджені в роботу гастроентерологічного, хірургічного відділення №1, відділення анестезіології та інтенсивної терапії Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака м.Ужгорода, гастроентерологічного та хірургічного відділення №2 Ужгородської Центральної Міської Клінічної Лікарні, ДУ „НПМЦ „Реабілітація” МОЗ України”, терапевтичного відділення лікарні з поліклінікою СМЗ УМВС України в Закарпатській області.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Дисертантом особисто підібрана й проаналізована література з цієї проблеми, сформульовані мета і завдання роботи, виконано відбір пацієнтів, залучених до дослідження, а також визначено методологічний алгоритм їх обстеження. Здобувач систематизував накопичений матеріал, провів статистичну обробку, аналіз одержаних результатів та їх інтерпретацію, сформулював висновки й практичні рекомендації, які впливають із результатів досліджень.

Розроблені автором наукові положення та одержані дані є самостійним внеском у проблему вивчення механізмів формування ускладнених форм цирозу печінки, покращення своєчасної діагностики та профілактики загрозливих для життя ускладнень досліджуваної патології. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційного дослідження обговорені й апробовані на розширеному засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб (м. Ужгород, протокол № 6 від 21.12.2012 р.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасна гастроентрологія і гепатологія: фундаментальні і прикладні аспекти” (м. Полтава, 2007 р.); на міжнародній науково-практичній конференції „Актуальні теоретичні та клінічні аспекти фітотерапії” (м. Ужгород, 2007 р.); на міжнародній науково-практичній конференції „Довкілля і здоров'я людини” (м. Ужгород, 2008 р.); на науково-практичній конференції „Патологія внутрішніх органів – сучасний погляд на проблему” (м. Київ, 2008 р.); на XVI міжнародному Конгресі хірургів-гепатологів стран СНГ „Актуальные проблемы хирургической гепатологии” (г. Екатеринбург, 2009 г.); на XIV Российском национальном конгрессе „Человек и его здоровье” (г. Санкт-Петербург, 2009 г.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю „Актуальні питання діагностики, лікування і санаторно-курортної реабілітації захворювань внутрішніх органів” (ДП Санаторій „Новомосковський”, Дніпропетровська обл., курорт „Орлівщина”, 2010 р.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасна гастроентерологія

і гепатологія: стандарти діагностики та лікування з позицій доказовості” (м. Полтава, 2010 р.); на 12-ом Міжнародном Славяно-Балтійском науковому форумі „Санкт-Петербург – Гастро-2010” (г. Санкт-Петербург, 2010 г.); на XVII міжнародному Конгресі хирургів-гепатологів Росії і країн СНГ „Актуальні проблеми хірургічної гепатології” (г. Уфа, 2010 г.); на XIII Міжнародній молодіжній науково-практичній конференції „Людина і космос” (м. Дніпропетровськ, 2011 р.); на всеукраїнській хірургічній науково-практичній та навчально-методичній конференції „Хірургія XXI сторіччя”, присвяченій 175-річчю з дня народження М.В. Скліфосовського (VI Скліфосовські читання) (м. Полтава, 2011 р.); на IV Українській науково-практичній конференції „Актуальні проблеми хірургічної гастроентерології” (м. Святогірськ, 2011 р.); на регіональній науково-практичній конференції „Нове в хірургії захворювань гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту” (м. Рівне, 2011 р.); на науково-практичній конференції „Сучасні технології в діагностиці і лікуванні гастроентерологічних захворювань” (м. Дніпропетровськ, 2011 р.).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані у 41 науковій праці, із яких 27 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих Атестаційною комісією МОН України, дві монографії, один патент на винахід, 11 – у журналах, збірниках наукових праць, матеріалів і тез конгресів, з’їздів, конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені українською мовою на 308 сторінках машинописного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, ілюстрована 87 таблицею і 49 рисунками. Бібліографічний показник містить 550 джерел, в тому числі 356 кирилицею, 194 – латиною.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 387 хворих на ЦП віком від 26 до 68 років, середній вік складав  $43,8 \pm 5,4$  років. Чоловіків було 231 (59,7%), жінок – 156 (59,7%). В групу спостереження відібрали лише хворих на ЦП алкогольної етіології. Критеріями виключення з дослідження були хворі на ЦП вірусної етіології, первинний біліарний цироз, рак печінки, хворобу Бадда-Кіарі. Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Контрольну групу складало 30 практично здорових осіб (співпрацівники медичного факультету Ужгородського національного університету), віком від 26 до 62 років, середній вік складав  $41,3 \pm 2,1$  років. Чоловіків було 16 (53,3%), жінок – 14 (46,7%).

Хворих на ЦП розподілили по класам важкості захворювання за класифікацією Child-Pugh. В клас А (стадія компенсації) за Child-Pugh увійшло 87 (22,5%) хворих, в клас В (стадія субкомпенсації) за Child-Pugh - 138 (35,6%) хворих, а в клас С (стадія декомпенсації) за Child-Pugh увійшло 162 (41,9%) хворих.

Згідно наявності або відсутності маніфестуючих ознак ускладнень ЦП пацієнтів поділили наступним чином:

I групу склали 52 (13,4%) хворі на ЦП в стадії компенсації, тобто без ускладнень перебігу ЦП;

II групу – 64 (16,6%) хворі на ЦП з кровотечею з ВРВ стравоходу та шлунка (в анамнезі);

III групу – 36 (9,3%) хворих на ЦП з асцитом;

IV групу – 87 (22,5 %) хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом;

V групу – 148 (38,2%) хворих на ЦП з проявами ПЕ.

Усі обстежені хворі на ЦП (n=387), які перебували під нашим спостереженням, на фоні відмови від вживання алкоголю, дієтичного харчування, отримували базисне лікування ЦП (згідно клінічного протоколу лікування МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271), що підібрали індивідуально, з урахуванням ступеня важкості патологічного процесу, а також наявності або відсутності відповідних ускладнень.

Залежно від призначеного диференційованого комплексного лікування обстежених хворих на ЦП розподілили на підгрупи.

Всі хворі I групи (n=52) на ЦП в стадії компенсації без ускладнень перебігу захворювання (клас А) для контролювання тиску в портальній системі й профілактики кровотеч із ВРВ стравоходу та шлунка отримували неселективний β-адреноблокатор пропранолол. Дозу підбирали індивідуально під контролем частоти серцевих скорочень (ЧСС).

1.1 підгрупа (n=18) отримала тільки базисне лікування ЦП.

1.2 підгрупа (n=17) хворих на ЦП в комплексній терапії додатково отримувала пробіотик біфіформ.

1.3 підгрупа (n=17) пацієнтів, крім біфіформа, додатково отримувала комбінований препарат „Гепадиф”.

II група (n=64) хворих на ЦП з кровотечею з ВРВ стравоходу та шлунка (в анамнезі) на фоні базисної терапії з метою покращення дисфункції ендотелію отримувала препарат на основі L-аргініну „Тівортін” або комбінований препарат „Гепадиф”. Також додатково в лікувальний комплекс включали мультипробіотик „Лаціум”. Хворих II групи розподілили на підгрупи залежно від режиму контролювання тиску в портальній системі:

2.1 підгрупа (n=14) хворих на ЦП отримувала препарат із групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту – „Каптоприл”.

2.2 підгрупі (n=26) хворих на ЦП призначали неселективний β-адреноблокатор „Пропранолол” в індивідуальному дозуванні.

2.3 підгрупа (n=24) хворих на ЦП отримувала препарат із групи антагоністів рецепторів ангіотензину II – „Валсартан” в індивідуальному дозуванні.

III група (n=36) – хворі на ЦП з асцитом. Усі хворі цієї групи, крім базисної терапії, додатково отримували комбінований препарат „Гепадиф” та пробіотик

„Біфіформ” або „Біфіформ<sup>®</sup> комплекс”. Залежно від методу корекції асцитичного синдрому хворих III групи розподілили на 2 підгрупи.

3.1 підгрупа (n=20) хворих на фоні базисної терапії з метою корекції асцитичного синдрому отримувала спіронолактон (верошпірон) та фуросемід в індивідуальному дозуванні.

3.2 підгрупа (n=16) хворих із метою корекції асцитичного синдрому отримувала альбумін 20% розчин 200 мл/добу + норадреналін 1 мг/год + фуросемід (в індивідуальному дозуванні).

IV група (n=87) – хворі на ЦП з ГРС. Для зниження тиску в портальній системі всім хворим призначали селективний β-блокатор бісопролол по 5 мг.

Хворим 1 та 2 підгруп цієї групи було проведено екстракорпоральні методи гемокорекції на фоні призначення комбінованого препарату „Гепадиф”.

4.1 підгрупі (n=30) хворих з ГРС було виконано сеанси екстракорпоральної сорбції з ультрафільтрацією асцитичної рідини (ЕСУАР).

4.2 підгрупі (n=30) пацієнтів проведено альбуміновий перитонеальний діаліз (АПД).

4.3 підгрупа (n=27) хворих з ГРС отримала лише консервативну терапію, що включала базисне лікування ЦП та призначення терліпресину по 1 мг кожні 4 – 6 годин протягом 3 – 5 днів в/в болюсно та 20% розчину альбуміну по 200 мл/добу. Ця підгрупа хворих на ЦП із ГРС не отримувала препарати L-аргініну, а в комплексне лікування включали мультипробіотик „Лаціум”.

V група (n=148) – хворі на ЦП з проявами ПЕ. Усі пацієнти цієї групи на фоні базисної терапії отримували препарат L-аргініну „Гепасол нео” або комбінований препарат „Гепадиф”. V група була поділена на підгрупи, які відрізнялися тільки режимом корекції дисбіозу кишечника.

5.1 підгрупі (n=21) хворих з ПЕ призначали тільки пребіотик лактулозу по 20-30 мл 3 рази на добу всередину.

5.2 підгрупа (n=65) хворих з ПЕ „Дуфалак” не отримувала. Для корекції порушень мікробіоценозу товстого кишечника проводили терапію тільки із використанням пробіотика „Лаціум”.

5.3 підгрупа (n=62) хворих із метою корекції дисбіозу в комплексній терапії отримувала і лактулозу, і пробіотик „Лаціум”.

Комплексне обстеження хворих включало загальноприйнятні клініко-біохімічні та інструментальні методи дослідження: опитування, фізичне обстеження, визначення в крові рівня білірубину та його фракцій, активності цитолітичних ферментів (аланінової та аспарагінової амінотрансфераз), показників лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептидази, сечовини, креатиніну, холестерину, тригліцеридів, глюкози за допомогою автоматичного біохімічного аналізатору та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США). Дослідження електролітного спектру крові ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  та  $\text{Cl}^-$ ) проводили за допомогою апарату

та оригінальних реактивів PL 1000B Electrolyte Analyser (Perlong Medical Equipment Co. Ltd, Китай) методом іон-селективних електродів.

Всім хворим на ЦП проводили визначення маркерів вірусу гепатиту В, С та D за допомогою тест-систем фірми «Human» (Німеччина) для імуноферментного аналізу на апараті «Humareader» (Німеччина). Позитивні результати маркерів вірусу гепатиту В, С та D були критерієм виключення з дослідження.

За допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens проводили визначення рівнів АТ III, D-димеру, ФфВ, аміаку та інсуліну. В сироватці крові методом імуноферментного аналізу проводили визначення показників ЕТ-1 з використанням тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія), а також 6-кето-простагландину F1 $\alpha$  (простациклін крові) та P $\alpha$ F2 $\alpha$ , використовуючі тест-системи Enzo Life Sciences фірми «BCM Diagnostics» (США).

Концентрацію натрію в сечі, мікроальбумінурію визначали методом іон-селективних електродів за допомогою реактивів компанії Siemens (Австрія) на апараті Dimension Xpand Plus (Siemens, Австрія).

Ендоскопічне обстеження виконували за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором “Pentax” EPM-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми “Pentax” E-2430, “Pentax” BD-34M, GIF-K20. При ендоскопічному дослідженні враховували ступінь вираженості ВРВ стравоходу та/або шлунка (WGO, 2008 р.).

Ультразвукове обстеження органів гепатобіліарної зони проводилося на апараті Philips HDI – 1500 з датчиком для сканування з частотою 3,5 МГц. Визначали розміри печінки, селезінки, жовчного міхура, їх контури, ехогеність та структуру, наявність вільної рідини у черевній порожнині та орієнтовну її кількість. Також проводили доплерографічну оцінку судин гепатобіліарної системи та селезінки. При цьому визначали діаметр, лінійну (ЛШК) та об’ємну швидкості кровоплину (ОШК) у ворітній та селезінковій венах.

Функціональний стану печінки оцінювали за С<sup>13</sup>-МДТ. Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (фірми IZINTA, Угорщина). В окремих випадках (n=67 хворих), під контролем УЗД, виконували пункційну біопсію печінки за допомогою пункційної голки “Trucut” 0,9 мм в діаметрі методом “free hand” (вільної руки). Із отриманого матеріалу, за допомогою морфологічної оцінки, визначали стадію фіброзу/цирозу за шкалою METAVIR. Для визначення ступеня фіброзу/цирозу також використовували спеціальні тести: Forns, FibroIndex, FIB-4, APRI, MDA, GUCI, FPI.

Для оцінки ПЕ проводили психометричне тестування, використовуючи шкалу MMSE; шкалу самооцінки (Ч.Д.Спілберга та Ю.Л.Ханіна); шкалу депресії Бека; тест копіювання ліній (лабіринт); тест зв’язку чисел; символно-цифровий тест; методику „Числовий квадрат”; тест Мюнстерберга; методику „Розстановка чисел”; методику „Пам'ять на числа”; методику „Пам'ять на образи”. Також проводили

електроенцефалографічне дослідження на 8-канальному електроенцефалографі "Bioscript" фірми BST та 16-канальному електроенцефалографі "EEG-16" фірми "Medicor" (Угорщина).

Стан кровотоку судин головного мозку вивчали за допомогою ультразвукової доплерографії, досліджуючи екстракраніальний відділ – загальну сонну артерію, екстракраніальний відділ внутрішньої сонної артерії, хребтову артерію (V2, V4); та транскраніальне дуплексне ангіосканування – середню мозкову артерію, задню мозкову артерію, внутрішню сонну артерію, основну артерію.

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень ( $10^{-1}$ - $10^{-9}$ ) на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Ступінь дисбіозу кишківника оцінювали за класифікацією Куваєвою І.Б., Ладодо К.С. (1991 р.). За допомогою методу комплексної токсиметрії проводили дослідження механізмів формування та розвитку токсикозу, визначаючи активність, розподіл токсинів у кров'яному руслі, а також їх розміри.

Кількісне визначення вільних АК у сироватці крові проводили за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням (І.Н. Краснова та інші, 2000 р.)

Для клінічної оцінки функції ендотелію використовували стандартну методику, запропоновану D. Celermajer.

Для визначення змін з боку серцево-судинної системи проводили ЕКГ-дослідження, холтерівське моніторування (апарат «ABPM-04» («Meditech», Угорщина) та ехо-кардіографію на медичному автоматизованому діагностичному комплексі «ACUSON» 128 XP у М- і В- режимах за загальноприйнятою методикою.

Якість життя у хворих на ЦП оцінювали із використанням опитувальнику SF-36. За наявності або відсутності клінічних проявів ускладнень ЦП результат проведеного комплексного лікування оцінювали як: добрий, задовільний або незадовільний.

Аналіз і обробка отриманих результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA (фірми StatSoft Inc, USA). Одержані дані опрацьовані методом варіаційної статистики з урахуванням величини середнього арифметичного і середньої похибки ( $M \pm m$ ), з оцінюванням достовірності значень за t-критерієм Стьюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона для виявлення зв'язків між отриманими показниками.

**Результати досліджень.** Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що у хворих на ЦП формування різноманітних ускладнень захворювання обумовлене, перш за все, ступенем вираженості змін функціонального стану печінки.

Враховуючи провідну роль печінки в метаболізмі майже всіх життєво необхідних сполук, ми проаналізували показники білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів у хворих на ЦП. При цьому, виявили зменшення рівнів холестерину та тригліцеридів, особливо у хворих III-IV груп (до  $2,9 \pm 1,2$  ммоль/л –  $p < 0,05$ ;  $0,72 \pm 0,08$  ммоль/л та до  $2,2 \pm 0,8$  ммоль/л –  $p < 0,05$ ;  $0,65 \pm 0,02$  ммоль/л відповідно), що свідчить про зниження синтетичної функції печінки і вказує на декомпенсацію захворювання.

Отримані дані вказують на важливу роль печінки у підтриманні коагуляційного гомеостазу в організмі. Стан згортальної системи крові у хворих на ЦП є безсумнівним відображенням ступеня декомпенсації. Порушення білковосинтезуючої функції печінки, особливо у хворих II-V груп призводить до порушення рівноваги в системі гемостазу. Ці зміни особливо виражені у хворих на ЦП з кровотечами з ВРВ стравоходу та шлунка в анамнезі (II група). При цьому, аналіз показників крові у хворих на ЦП II групи характеризується зменшенням рівнів тромбоцитів (до  $131,0 \pm 4,8 \times 10^9$ /л), АТ III ( $58,2 \pm 8,4$  %), фібриногену (до  $1,80 \pm 0,12$  г/л –  $p < 0,05$ ) та пролонгованими значеннями активованого часткового тромбoplastичного часу (до  $38,6 \pm 0,86$  сек.), тромбінового часу (до  $24,77 \pm 0,21$  сек.).

Відомо, що підвищення рівня креатиніну та зниження вмісту натрію у сироватці крові вказує на формування ниркової недостатності у хворих на ЦП. Визначено, що найбільш виражені зміни цих показників спостерігаються у хворих на ЦП з асцитом з ГРС (у хворих III групи рівень креатиніну становив  $126,5 \pm 2,9$  мкмоль/л, натрію –  $114,5 \pm 5,55$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ; у хворих IV групи –  $174,11 \pm 3,20$  мкмоль/л та  $106,3 \pm 2,2$  ммоль/л відповідно –  $p < 0,05$ ).

Під час УЗД органів черевної порожнини при визначенні розмірів печінки встановили її збільшення у  $55,8\%$  хворих I групи –  $p < 0,05$ . Найчастіше зменшена печінка за даними УЗД діагностована у хворих III та V груп ( $48,3\%$  та  $47,2\%$  випадків). Ці зміни підтверджують той факт, що на початкових етапах формування ЦП спостерігається збільшення розмірів органа, а для декомпенсованих стадій циротичного ураження характерне її значне зменшення.

Допплерографічна оцінка судин гепатобіліарної зони встановила прогресивне сповільнення об'ємного кровоплину по v. portae та v. lienalis з максимальними показниками в стадії компенсації (у хворих I групи  $714,7 \pm 10,3$  мл/хв та  $756,6 \pm 35,2$  мл/хв відповідно) та мінімальними в стадії декомпенсації, особливо у хворих IV групи ( $498,3 \pm 12,4$  мл/хв та  $555,6 \pm 23,7$  мл/хв відповідно). Ці зміни пов'язані із перерозподілом крові та збільшенням депонуючих властивостей портальної системи.

При ендоскопічному дослідженні у всіх обстежених хворих на ЦП виявили в тій чи іншій мірі вираженості варикозно змінені судини стравоходу та шлунка. У хворих на ЦП I групи (стадія компенсації) спостерігали мінімальні зміни: ВРВ стравоходу III ст. діагностували лише у  $7,7\%$  пацієнтів, у  $53,8\%$  хворих виявили ВРВ стравоходу II ст., а ВРВ стравоходу I ст. – у  $38,5\%$  випадків. У жодного хворого

на ЦП II групи не спостерігали ВРВ стравоходу I ст., а частіше діагностували виражені зміни судин, переважно ВРВ стравоходу III ст. (у 46,9% хворих –  $p < 0,01$ ) та ВРВ шлунка (37,5%). Аналогічна ситуація виявлена й серед пацієнтів на ЦП III-V груп в стадії суб- та декомпенсації, тобто розміри й ступінь розширення вен стравоходу збільшуються пропорційно до ступеня ураження печінки.

Після проведення загальноприйнятих методів дослідження обстежених хворих на ЦП у групах розподілили за класами важкості відповідно до класифікації Child-Pugh: I група хворих – це 100,0% пацієнтів класу А (стадія компенсації). Серед пацієнтів II групи переважали хворі на ЦП класу В (стадія субкомпенсації) – 40,6% випадків та класу С (стадія декомпенсації) – 37,5% випадків. У хворих на ЦП III та IV груп у жодному випадку не було виявлено пацієнтів класу А. Серед усіх обстежених хворих декомпенсований ЦП найчастіше спостерігався у пацієнтів IV групи (69,0% випадків), а серед хворих V групи найчастіше виявлена стадія субкомпенсації захворювання (43,9% випадків) – рис. 1.

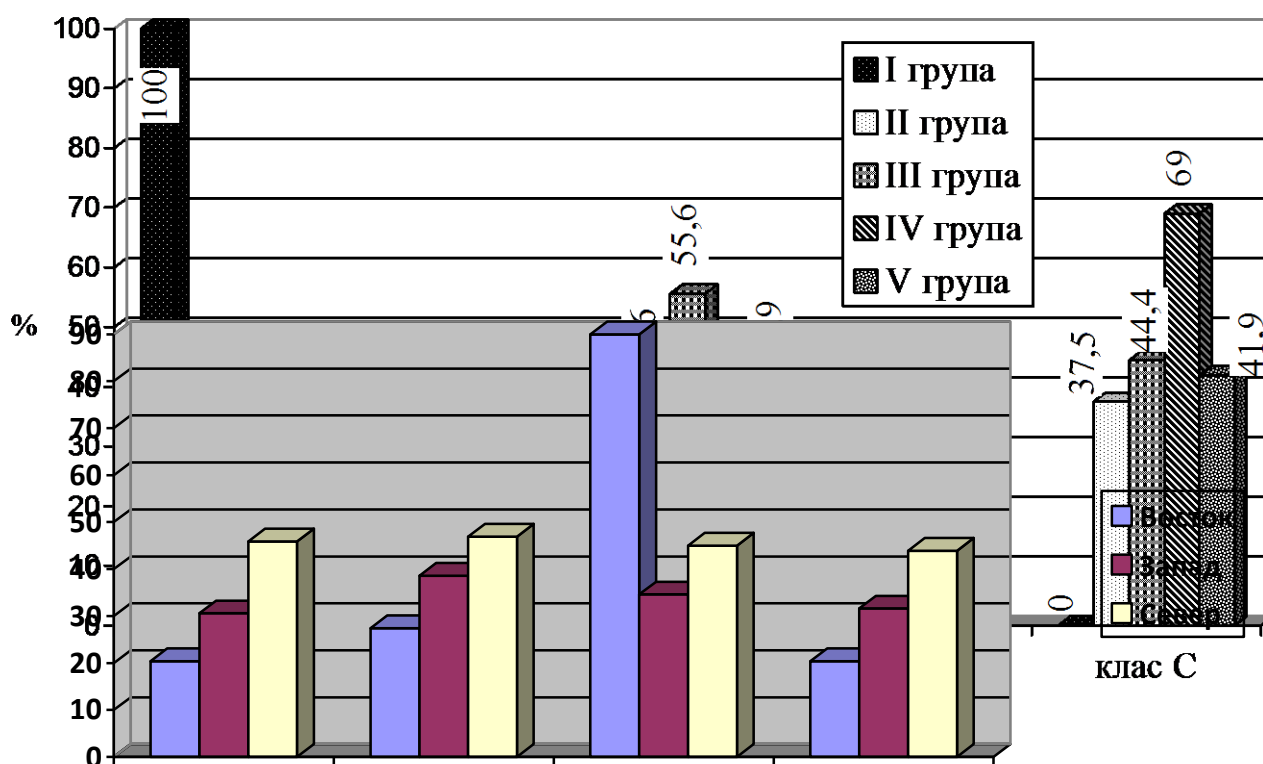


Рис. 1. Розподіл хворих на ЦП на класи важкості за групами

Оцінка функціонального стану печінки хворих на ЦП за допомогою  $C^{13}$ -МДТ дала змогу встановити масу функціонуючих гепатоцитів (МФГ), під час якого виявлено закономірність зменшення кількості функціонуючих гепатоцитів із прогресуванням ураження печінки та наявності ознак ускладнень захворювання. При цьому найнижчі показники МФГ спостерігали у хворих на ЦП класу С (особливо серед пацієнтів IV групи –  $16,4 \pm 2,3\%$ ), а найвищі – серед пацієнтів класу А, особливо у хворих на ЦП II групи ( $58,4 \pm 3,2\%$ ). Також у 67 хворих виконана пункційна біопсія печінки. Морфологічний аналіз по шкалі METAVIR відповідав стадії F4 (цироз печінки) у всіх обстежених хворих.

У фаховій літературі активно обговорюється питання неінвазивної діагностики уражень печінки із використанням тестів на основі сироваткових маркерів фіброзу/цирозу. В роботах Пирогова І.Ю., Пышкин С.А. (2011 р.), висвітлено порівняльний аналіз ефективності тестів APRI, Forns, MDA, GUCI на різних стадіях ураження печінки: від хронічного гепатиту до ЦП. Їх результати вказують на високу інформативність тестів APRI, Forns, GUCI при ЦП.

Для визначення ступені ураження печінки у обстежених хворих ми використовували тести Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, MDA, GUCI, FPI. Враховуючи динамічність показників, що лежать в основі вищенаведених тестів, для більш точної характеристики ми провели кореляційний аналіз між цими тестими та результатами  $C^{13}$ -МДТ із урахуванням МФГ. Наші дослідження підтверджують інформативність тестів MDA та GUCI тільки на початкових стадіях ЦП. Для тесту MDA кореляційний зв'язок вивлений тільки між стадією субкомпенсації ЦП ( $r=-0,41$ ;  $p<0,01$ ), для тесту GUCI – між стадіями компенсації та субкомпенсації ЦП ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$  та  $r=0,48$ ;  $p<0,01$  відповідно). Аналіз наших результатів вказує на високу інформативність теста FPI на всіх стадіях циротичного процесу, що підтверджено результатами кореляційного аналізу: для класу А –  $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ; для класу В –  $r=0,61$ ;  $p<0,05$ , а для класу С –  $r=0,74$ ;  $p<0,01$  (табл. 1).

Таблиця 1

Зіставлення показників МФГ за результатами  $C^{13}$ -МДТ із урахуванням класів важкості по Child-Pugh з результатами спеціальних тестів

Спеціальний тест	Класи Child-Pugh за результатами $C^{13}$ -МДТ із урахуванням МФГ		
	клас А	клас В	клас С
FPI	$r=0,47$ ; $p<0,05$	$r=0,61$ ; $p<0,05$	$r=0,74$ ; $p<0,01$
GUCI	$r=0,36$ ; $p<0,05$	$r=0,48$ ; $p<0,01$	–
MDA	–	$r=-0,41$ ; $p<0,01$	–
APRI	$r=0,46$ ; $p<0,01$	–	–

Також встановлено залежність між даними  $C^{13}$ -МДТ та результатами морфологічного аналізу по METAVIR ( $r=0,72$ ;  $p<0,01$ ) у хворих на ЦП.

Проблема вивчення механізму взаємозв'язку функціонального стану печінки та системи кровообігу залишається на сьогодні актуальною. Розвиток серцевої недостатності у хворих на ЦП обумовлений зниженням скоротливої функції міокарда, перебудовою загальної гемодинаміки, прогресуванням дистрофії міокарда як наслідок виражених обмінних процесів. У відповідь на перевантаження змінюється структура і функція серця, розвивається його ремоделювання. При цьому розвивається й дилатація серцевих порожнин та змінюються геометричні характеристики шлуночків. Питання гемодинамічних порушень за наявності ЦП у світовій літературі висвітлено в багатьох роботах. У дослідженнях автори розкривали особливості системної гемодинаміки у хворих на ЦП, порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) (Вакалюк І.П., Іжицька Н.В., 2008;

Alqahtani S.A. et al., 2008), без урахування порушень циркуляції в інших органах і системах, а також наявності таких ускладнень, як кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, асцит, ГРС, ПЕ.

Дослідження внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЦП показало зменшення ударного індексу (УІ) з максимальними його відхиленнями від норми в пацієнтів на стадії декомпенсації захворювання, особливо при кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, формуванні резистентного асциту і ГРС. При цьому встановлено зменшення УІ у хворих II та IV груп до  $28,99 \pm 2,2$  мл/м<sup>2</sup> та до  $30,5 \pm 2,4$  мл/м<sup>2</sup> проти  $39,97 \pm 3,15$  мл/м<sup>2</sup> у контрольної групи –  $p < 0,05$ , а також зменшення ФВ найбільшою мірою у хворих на ЦП із ГРС (зниження до  $57,11 \pm 2,2\%$  проти  $68,42 \pm 2,31\%$  у контрольної групи –  $p < 0,05$ ). Також доведено зниження серцевого індексу (СІ) до  $2,56 \pm 0,8$  л·хв<sup>-2</sup>·м<sup>-2</sup> у хворих на ЦП із ГРС (при нормі  $3,41 \pm 0,14$  л·хв<sup>-2</sup>·м<sup>-2</sup> –  $p < 0,05$ ). Систолічна дисфункція міокарда проявлялася також змінами індексу кінцево-систолічного об'єму. При цьому мінімальні відхилення від норми встановлено у хворих на ЦП в стадії компенсації. Ці зміни спостерігалися на фоні прискорення ЧСС у всіх обстежених хворих на ЦП.

Враховуючи результати кардіогемодинамічних досліджень встановлено, що характерною особливістю системи кровообігу у хворих на ЦП в стадії компенсації (клас А) є формування гіперкінетичного типу циркуляції, що проявляється підвищенням ударного та серцевого індексів. У хворих на ЦП в стадії субкомпенсації переважає нормокінетичний тип циркуляції над гіперкінетичним, а для хворих класу С (стадія декомпенсації), особливо при вираженому асциті, – формування гіпокінетичного типу циркуляції.

Вказаний характер виявлених закономірностей свідчить про те, що у хворих на ЦП при прогресуванні захворювання зміни скоротливої здатності міокарда не компенсуються збільшенням ЧСС, що у свою чергу призводить до зниження серцевого викиду, а це спричинює зменшення артерійного кровоплину до різних органів і систем організму, зокрема й до кишечника, що є однією з причин виникнення бактерійної транслокації. Таким чином, кількісні та якісні порушення мікробіоценозу кишечника у хворих на ЦП виникають як вторинні патологічні стани, які можуть відігравати значну роль у патогенезі ускладнень основного захворювання.

Бактеріологічне дослідження калу в обстежених хворих на ЦП показало наявність дисбіозу кишечника, який характеризувався зниженням загальної кількості біфідо- і лактобактерій, а також збільшенням кількості умовно-патогенної та патогенної мікрофлори товстого кишечника. Найбільш виражені дисбіотичні зміни діагностовано серед пацієнтів на ЦП в стадії суб- і декомпенсації. У хворих на ЦП I групи (стадія компенсації) встановлено лише дисбіотичні зміни I ст. та II ст. (у 34,6% та 65,4% випадків). Глибокі дисбіотичні зміни, переважно IV ст., найчастіше виявлено у хворих на ЦП V групи (у 16,3% випадків). Дисбіоз III ст. частіше

діагностували у хворих на ЦП II групи (61,0% випадків) і майже з однаковою частотою у пацієнтів III та V груп (33,3% та 35,1% відповідно).

Також встановлено кореляцію між ступенем дисбіозу та класами Child-Pugh за результатами  $C^{13}$ -МДТ із урахуванням МФГ: II ст. дисбіозу корелює з класом B ( $r=0,74$ ;  $p<0,001$ ), а III ст. дисбіозу – з класом C ( $r=0,74$ ;  $p<0,001$ ). При I ст. та IV ст. дисбіозу зв'язок не виявлений. Отже, глибокі дисбіотичні зміни кишечника, що мають місце у хворих із ускладненими формами ЦП, здатні погіршувати перебіг захворювання, особливо при виникненні кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, коли кров, потрапивши в кишківник, є поживним середовищем для умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, що надалі провокує розвиток ПЕ.

Аналіз показників АК пулу організму у хворих на ЦП свідчить про порушення співвідношення АК з переважним накопиченням ароматичних АК та зменшенням АК із розгалуженим бічним ланцюгом на фоні порушеної синтетичної функції печінки, а також із підтриманням дисбіотичних змін кишечника. При цьому показники фенілаланіну у хворих на ЦП становили  $162,45 \pm 14,12$  нмоль/мл, що на  $73,73 \pm 2,71$  нмоль/мл перевищувало показники в контрольній групі –  $p<0,05$ ; триптофану –  $76,10 \pm 12,40$  нмоль/мл, що на  $16,35 \pm 1,60$  нмоль/мл перевищувало показники в контрольній групі –  $p>0,05$ ; тирозину –  $99,05 \pm 10,07$  нмоль/мл, що на  $37,81 \pm 4,52$  нмоль/мл перевищувало такі показники у контрольній групі –  $p<0,05$ . Ці зміни супроводжувалися зменшенням лейцину до  $75,14 \pm 5,12$  нмоль/мл при нормі  $125,44 \pm 10,87$  нмоль/мл, валіну до  $150,10 \pm 8,92$  нмоль/мл при нормі  $225,33 \pm 27,15$  нмоль/мл ( $p<0,05$ ) та ізолейцину до  $80,40 \pm 8,01$  нмоль/мл при нормі  $115,32 \pm 7,85$  нмоль/мл.

Найменші відхилення від норми реєстрували у хворих на ЦП I групи, а найбільш виражені зміни – у хворих на ЦП II та V груп. Рівень тирозину у хворих V групи на  $22,00 \pm 0,71$  нмоль/мл перевищував показники у хворих I групи ( $90,00 \pm 7,04$  нмоль/мл) –  $p<0,05$ , рівень триптофану на  $24,15 \pm 1,20$  нмоль/мл перевищував такий у хворих I групи ( $69,00 \pm 7,70$  нмоль/мл) –  $p<0,05$ , а показники фенілаланіну на  $24,61 \pm 14,03$  нмоль/мл перевищували такі у хворих I групи ( $155,50 \pm 18,12$  нмоль/мл) –  $p<0,05$ . Найнижчі показники лейцину ( $61,00 \pm 10,50$  нмоль/мл та  $63,70 \pm 15,14$  нмоль/мл відповідно) та ізолейцину ( $77,10 \pm 15,44$  нмоль/мл та  $78,02 \pm 4,04$  нмоль/мл відповідно) виявлено у хворих на ЦП також V та II груп.

Комплексне токсикометричне дослідження виявило підвищення цитолітичної та автоімунної активності цільної плазми у хворих на ЦП. Найбільші показники цитолітичної активності спостерігаються у хворих на ЦП II групи ( $57,90 \pm 2,27\%$ ), а найменші – у хворих на ЦП III групи ( $49,8 \pm 5,2\%$ ). При характеристиці автоімунної активності цільної плазми найвищі показники визначали, навпаки, у хворих на ЦП III групи ( $62,77 \pm 4,12\%$ ), а найменші – у хворих на ЦП V групи ( $42,31 \pm 3,33\%$ ). У хворих на ЦП всі токсиннесучі фракції плазми крові демонстрували високі рівні цитолітичної активності. При цьому у всіх обстежуваних групах хворих установили залежність між класами важкості захворювання та цитолітичною активністю

плазми. Також установили, що у хворих на ЦП у кров'яному руслі токсини найчастіше накопичуються у вільноциркулюючій, глобуліновій та альбуміновій токсиннесучих фракціях з розмірами часток токсинів 10-200 нм. Вони мають не міцний зв'язок із альбуміною та вільноциркулюючою токсиннесучими фракціями у хворих із кровотечею з ВРВ стравоходу та шлунка, асцитом та ГРС, а також із альбуміною і глобуліною токсиннесучими фракціями – у хворих з проявами ПЕ, що слід враховувати при диференційованому підборі екстракорпоральних методів гемокорекції. Результати наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

## Міцність зв'язку токсинів із токсиннесучими фракціями плазми крові

Хворі на ЦП	Провідна токсиннесуча фракція	Розміри часток основних токсинів	Характеристика зв'язку токсинів із фракцією
I (n=52)	альбумінова	10-200 нм	не міцний
	глобулінова	10-200 нм	не міцний
II (n=64)	альбумінова	10-200 нм	не міцний
	вільноциркулююча		відсутній
III (n=36)	альбумінова	10-200 нм	не міцний
	вільноциркулююча		відсутній
IV (n=87)	альбумінова	10-200 нм	не міцний
	вільноциркулююча		відсутній
V (n=147)	альбумінова	> 200 нм	міцний
	глобулінова	10-200 нм	не міцний

На наш погляд, дисбіоз товстого кишечника виникає у хворих на ЦП на фоні порушеного кровопостачання кишечника та узгоджується з уявленнями про портальну ентеропатію (Hashimoto N. et al., 2002), сприяє погіршенню клінічного протікання захворювання, а також безпосередньо або опосередковано призводить до порушення співвідношення резервів вільних АК у сироватці крові з переважним накопиченням ароматичних її представників та зменшенням вмісту АК із розгалуженим бічним ланцюгом. Це є одним із ключових моментів розвитку клінічних проявів ПЕ у хворих на ЦП.

Виявлені зміни дозволяють стверджувати, що дисбіоз, амінокислотний дисбаланс та порушення детоксикаційної спроможності печінки у хворих на цироз підтримують і/або є причиною ендотоксикозу в організмі. Утворюється замкнуте коло, на фоні якого відбувається порушення синтезу та катаболізму багатьох БАР, зокрема й сполук із вазоактивними властивостями, що негативно впливає на стан судинного ендотелію у хворих на ЦП й виникає дисфункція ендотелію (ДЕ). ЦП, що супроводжується підвищенням опору судин у портальній системі та порушенням системної циркуляції, розвивається внаслідок значного фіброзу печінки, а також ендотеліальної дисфункції, на наш погляд, дозволяє говорити про причетність ДЕ у

формуванні ускладнень, а саме асцит, ГРС, ПЕ та кровотеч з ВРВ стравоходу та шлунка.

На даний час дослідники велику уваги приділяють вивченню стану ендотелію судин. Велика кількість робіт присвячена питанням ДЕ при захворюваннях серцево-судинної системи, але майже відсутні дослідження по вивченню стану ендотелію у хворих на ЦП. Отримані результати базуються в основному на результатах експериментальних досліджень. Тільки в поодиноких роботах висвітлені питання взаємозв'язку ДЕ та циротичної кардіоміопатії (Berzigotti A., 2012), без урахування змін в інших органах і системах, класів важкості, а також наявності ускладнень ЦП. Відсутній системний підхід до вивчення основних класів БАР з вазоактивними властивостями та їх вплив на формування кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, асцит, ГРС, ПЕ у хворих на ЦП.

Вивчення ролі вазоактивних факторів із судинозвужувальними (ЕТ-1, ФфВ, Pgf2 $\alpha$ ) та судинорозширювальними властивостями (простациклін) сприяє розумінню формування ускладнень при цирозі печінки й визначає подальшу тактику діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. З урахуванням цих обставин було оцінено стан ДЕ у хворих на ЦП залежно від функціонального стану печінки.

Аналіз результатів такого дослідження дозволяє стверджувати про порушення ДЕ при ЦП, що відображається у змінах у пробі з реактивною гіперемією та концентрацій вазоактивних речовин. При цьому мінімальні зміни ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) спостерігали у хворих на ЦП класу А, зокрема в пацієнтів I групи (7,5 $\pm$ 1,9%), а максимальні зміни – у хворих на ЦП класу С, а саме в пацієнтів IV групи (5,6 $\pm$ 1,9%). Аналогічна тенденція виявлена й при оцінці ендотелійнезалежної вазодилатації (ЕНВД), зокрема: максимальні значення зареєстровано у хворих I групи класу А (16,2 $\pm$ 4,4%), а мінімальні – у хворих IV групи класу С (10,7 $\pm$ 4,1%).

Установлено позитивну залежність між ЕНВД та ЕЗВД і МФГ у всіх обстежених хворих на ЦП. Кореляційний аналіз між показниками ДЕ (ЕНВД та ЕЗВД) та ступенями дисбіозу кишечника у хворих на ЦП виявив залежність тільки при дисбіозі III та II ст. у хворих II, IV та V груп: для хворих II групи III ст. дисбіозу корелював із ЕЗВД ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ) та зворотно корелював з ЕНВД ( $r= -0,62$ ;  $p<0,01$ ); у хворих IV групи виявлена зворотна залежність між дисбіозом III ст. та ЕЗВД і ЕНВД ( $r= -0,5$ ;  $p<0,05$  та  $r= -0,84$ ;  $p<0,01$  відповідно); у хворих V групи залежність між ЕЗВД та ЕНВД виявлено при дисбіозі II ст. ( $r= 0,92$ ;  $p<0,01$  та  $r=0,41$ ;  $p<0,05$  відповідно).

Ці зміни ДЕ у хворих на ЦП відбувались на фоні порушення концентрації вазоактивних речовин у сироватці крові. Виявлено підвищення концентрації ЕТ-1 із максимальними показниками у хворих на ЦП IV групи класу С (1,23 $\pm$ 0,07 фмоль/мл), а мінімальні відхилення від норми діагностовано у хворих на ЦП I групи класу А (0,57 $\pm$ 0,04 фмоль/мл). Така ж стадійність підвищення концентрації характерна для показників ФфВ, тобто найнижчі значення для хворих на ЦП

класу А, найвищі – класу С. Найменші значення ФфВ виявлено у хворих І групи класу А, ці значення на  $89,0 \pm 30,8\%$  перевищували норму ( $86,0 \pm 13,2\%$ ), а найвищі значення – у хворих на ЦП V групи класу С, що в 2,8 рази перевищували норму. Такі ж зміни характерні для рівнів АТ III (мінімальні відхилення – для хворих І групи класу А ( $81,0 \pm 8,7\%$ ), а максимальні – для хворих IV групи класу С ( $54,3 \pm 10,3\%$ )) – таблиця 3.

Таблиця 3

Лабораторні показники функціонального стану ендотелію у хворих на цироз печінки

Група хворих на ЦП	Клас важкості за Child-Pugh	Лабораторні маркери ДЕ			
		ЕТ-1 (фмоль/мл)	ФфВ (%)	АТ III (%)	D-димер (нг/мл)
I	клас А	$0,57 \pm 0,04$	$184,0 \pm 51,0$	$81,0 \pm 8,7$	$0,98 \pm 0,07$
II	клас А	$0,59 \pm 0,07$	$189,0 \pm 44,0$	$78,0 \pm 10,3$	$1,02 \pm 0,05$
	клас В	$0,92 \pm 0,11$	$221,0 \pm 36,0$	$71,1 \pm 8,8$	$3,12 \pm 0,14$
	клас С	$1,12 \pm 0,22$	$235,0 \pm 64,0$	$58,5 \pm 8,9$	$4,01 \pm 0,12$
III	клас В	$0,86 \pm 0,21$	$224,0 \pm 50,0$	$72,4 \pm 4,6$	$2,45 \pm 0,14^*$
	клас С	$1,08 \pm 0,09$	$238,0 \pm 27,0$	$57,2 \pm 5,7$	$3,67 \pm 0,12^{**}$
IV	клас В	$0,96 \pm 0,05$	$229,0 \pm 22,0$	$69,3 \pm 5,1$	$2,76 \pm 0,31^*$
	клас С	$1,23 \pm 0,07$	$241,0 \pm 29,0$	$54,3 \pm 10,3$	$3,77 \pm 0,08^{**}$
V	клас А	$0,66 \pm 0,12$	$192,0 \pm 35,0$	$79,4 \pm 5,3$	$1,22 \pm 0,02$
	клас В	$0,88 \pm 0,05$	$230,0 \pm 41,0$	$70,1 \pm 8,7$	$2,48 \pm 0,24^*$
	клас С	$1,21 \pm 0,29$	$244,0 \pm 55,0$	$55,0 \pm 2,8$	$3,89 \pm 0,12$

Примітка: \* –  $p < 0,05$  – статистично достовірна різниця між показниками хворих II групи класу В та іншими групами пацієнтів класу В; \*\* –  $p < 0,05$  – виявлена статистично достовірна різниця між показниками хворих II групи класу С та іншими групами пацієнтів класу С.

Кореляційний аналіз показав пряму залежність між рівнем ЕТ-1 та ФфВ і всіма класами важкості з урахуванням МФГ за результатами  $C^{13}$ -МДТ, а рівень D-димеру корелював тільки з класом В ( $r=0,37$ ;  $p < 0,05$ ) та класом С ( $r=0,50$ ;  $p < 0,05$ ). Також встановлено залежність у хворих на ЦП між рівнями ЕТ-1 і ФфВ та важкістю дисбіозу кишечника переважно II-III ступенів у хворих II, IV та V груп.

При аналізі показників простагландинів у обстежених хворих на ЦП виявлено такі ж відхилення від норми для Pgf2 $\alpha$ , як і для вищенаведених БАР із судинозвужувальними властивостями (ЕТ-1, ФфВ, АТ III та D-димеру), зокрема збільшення рівня Pgf2 $\alpha$  залежно від прогресування важкості захворювання. Найменші відхилення від норми встановлено у хворих на ЦП II групи класу А ( $140,0 \pm 11,2$  пг/мл), а максимальні значення Pgf2 $\alpha$  – у хворих IV групи класу С ( $248,5 \pm 15,2$  пг/мл), що в 3,1 раз перевищували показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При аналізі показників простацикліну отримано такі результати: у групі хворих на ЦП загалом виявлено підвищення рівня простацикліну порівняно з контрольною групою, а саме – до  $205,3 \pm 14,2$  пг/мл проти  $47,0 \pm 7,2$  пг/мл відповідно -  $p < 0,01$ . Стадійність підвищення простацикліну можна простежити у хворих на ЦП II та V груп, з максимальними значеннями у пацієнтів V групи класу C ( $221,5 \pm 27,3$  пг/мл). Результати наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Зміна показників простагландину F2 $\alpha$  та простацикліну у хворих на ЦП залежно від функціональних класів за Child-Pugh

Група хворих на ЦП	Клас важкості за Child-Pugh	Показник	
		PgI <sub>2</sub> (пг/мл)	PgF2 $\alpha$ (пг/мл)
I	клас А	89,2 $\pm$ 4,3	141,0 $\pm$ 15,4
II	клас А	92,6 $\pm$ 11,3	140,0 $\pm$ 11,2
	клас В	177,3 $\pm$ 18,2* +	182,6 $\pm$ 14,2
	клас С	218,4 $\pm$ 6,8 +++	217,5 $\pm$ 6,7
III	клас В	90,0 $\pm$ 11,5	192,2 $\pm$ 7,5
	клас С	49,6 $\pm$ 1,8 ++	236,4 $\pm$ 22,0
IV	клас В	54,5 $\pm$ 9,1	199,7 $\pm$ 4,8
	клас С	21,2 $\pm$ 1,6	248,5 $\pm$ 15,2
V	клас А	102,3 $\pm$ 4,9	144,2 $\pm$ 7,7
	клас В	182,5 $\pm$ 20,1* +	189,2 $\pm$ 16,1
	клас С	221,5 $\pm$ 27,3 +++	231,5 $\pm$ 14,6

Примітка: \* – статистично достовірна різниця між показниками хворих III групи класу В та іншими групами пацієнтів класу В ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистично достовірна різниця між показниками хворих III групи класу С та іншими групами пацієнтів класу С ( $p < 0,05$ ); + – статистично достовірна різниця між показниками хворих IV групи класу В та іншими групами пацієнтів класу В ( $p < 0,05$ ); ++ –  $p < 0,01$ ; +++ –  $p < 0,001$  – статистично достовірна різниця між показниками у хворих IV групи класу С та іншими групами пацієнтів класу С.

У хворих на ЦП III та IV груп (з асцитом та ГРС) отримано зовсім протилежні результати. У хворих із асцитичним синдромом у стадії субкомпенсації рівень простацикліну мав тенденцію до підвищення і складав  $90,0 \pm 11,5$  пг/мл, а в стадії декомпенсації значення простацикліну збіглися з показниками контрольної групи, а саме:  $49,6 \pm 1,8$  пг/мл у хворих III групи проти  $47,0 \pm 7,2$  пг/мл при нормі. У хворих на ЦП із ГРС уже на стадії субкомпенсації показники простацикліну прирівнювалися до показників контрольної групи й становили  $54,5 \pm 9,1$  пг/мл, а при декомпенсації захворювання виявлено зменшення рівня простацикліну в 2,2 рази. Крім цього, установили залежність між класами важкості з урахуванням МФГ за результатами С<sup>13</sup>-МДТ та показниками простацикліну у хворих III та IV груп: для класу В  $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$  та  $r = 0,71$ ;  $p < 0,02$  відповідно, а для класу С  $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$  та  $r = -0,83$ ;  $p < 0,01$ .

Аналіз результатів досліджень дозволяє стверджувати, що визначення показників простацикліну має важливе діагностичне значення в прогнозуванні такого загрозливого для життя ускладнення у хворих на ЦП, як розвиток ГРС, уже на початковому етапі його формування. Тенденція до зменшення рівня простацикліну у хворих на ЦП з великою ймовірністю вказує на формування рефрактерного асцити, а його зниження – на розвиток ГРС. Визначення рівнів простацикліну може бути використане як маркер прогнозування важких форм набряково-асцитичного синдрому у хворих на ЦП з метою проведення профілактичних заходів для запобігання виникнення ГРС.

ДЕ виникає у хворих на ЦП внаслідок знижених функціональних резервів печінки, що призводить до зменшення інактивації і/або синтезу БАР із вазоактивними властивостями, а також підтримується за рахунок ендотексемії внаслідок дисбіозу кишечника та АК дисбалансу. Також проведені дослідження дозволяють вважати ДЕ причетним до формування ускладнень при ЦП. Саме визначення показників ДЕ має важливе значення для прогнозування виникнення ускладнень при ЦП і дає можливість розробити оптимальні методи профілактики та лікування хворих даних пацієнтів.

Аналіз нейропсихометричного тестування показав важкі ураження центральної нервової системи у хворих на ЦП. За допомогою шкали MMSE, шкали депресії Бека та шкали самооцінки (Ч. Д. Спілберга та Ю. Л. Ханіна) діагностовано когнітивні зміни у хворих на ЦП. Найбільш виражені порушення інтелекту за шкалою MMSE спостерігали у хворих V групи з ПЕ III ст. ( $15,1 \pm 3,3$  балів), а найменший когнітивний дефіцит – у хворих I групи при відсутності ознак ПЕ ( $29,9 \pm 3,4$  бали). Також виявлено підвищення особистої тривожності за результатами шкали самооцінки (Ч. Д. Спілберга та Ю. Л. Ханіна), особливо у пацієнтів з ПЕ II-III ст., при цьому максимальні значення діагностовано у хворих IV групи ( $55,5 \pm 8,2$ ), а мінімальні – у хворих I групи з латентною ПЕ ( $31,1 \pm 3,6$ ). Результати шкали депресії Бека дали змогу встановити у хворих на ЦП когнітивні, апатичні та соматичні прояви депресії, що мало тенденцію до погіршення з прогресуванням ступенів важкості ПЕ. Найбільші відхилення емоційної сфери діагностовано у хворих з ПЕ III ст., особливо в V групі пацієнтів ( $20,1 \pm 4,5$ ), а найменші відхилення – при латентній ПЕ у хворих I групи ( $13,9 \pm 2,0$ ).

Установили рухові порушення у хворих на ЦП, що проявляються вираженою конструктивною апраксією при проведенні тесту копіювання ліній, тесту зв'язку чисел та символно-цифрового тесту. За результатами тесту зв'язку чисел у 85,0 % хворих на ЦП виявлено ознаки ПЕ різних ступенів вираженості, а в 15,0 % хворих ознаки ПЕ відсутні. Максимальний час на проведення тесту затратили хворі з ПЕ III ст., особливо хворі II групи ( $108,7 \pm 5,4$  сек.), а найменший час – пацієнти з латентною ПЕ з V групи ( $40,4 \pm 2,5$  сек.). Також максимальні відхилення від норми при проведенні символно-цифрового тесту спостерігали у хворих V групи з ПЕ

III ст. ( $11,5 \pm 0,9\%$ ) -  $p < 0,01$ , а мінімальні – у хворих з латентною ПЕ III групи ( $69,1 \pm 2,6\%$ ).

Порушення уваги у хворих на ЦП діагностовано при проведенні методики „Числовий квадрат”, методики Мюнстерберга (на вибірковість уваги) та методики „Розстановка чисел” (на довільну увагу). Характеристика результатів даних тестів встановила найбільш виражені зміни при ПЕ III ст. у хворих V групи, а саме: при проведенні методики „Числовий квадрат” правильні відповіді за 90 секунд давали із цієї групи лише  $6,5 \pm 1,1$  хворих; за результатами тесту Мюнстерберга, за 2 хвилини найменшу кількість слів знайшли хворі з ПЕ III ст., вони мали мінімальну здатність сконцентрувати увагу за результатами тесту „Розстановка чисел”. Встановлено, що у хворих на ЦП більше страждає пам'ять на числа, ніж пам'ять на образи, а максимальні відхилення простежені при ПЕ II-III ст. під час проведення тестів „Пам'ять на числа” і „Пам'ять на образи”.

При електроенцефалографії виявлено зменшення кількості  $\alpha$ -хвиль та появу патологічних дельта- й тета-хвиль у хворих на ЦП з проявами ПЕ, а результати у 100,0% випадків співпадають з даними нейропсихометричного тестування. Найбільшу кількість  $\alpha$ -хвиль реєстровано у хворих на ЦП з латентною формою ПЕ ( $10,4 \pm 0,2$  циклів/сек.), а найменшу кількість – у пацієнтів із ПЕ III ступеня ( $3,2 \pm 0,6$  циклів/сек.).

Узагальнення результатів визначення клінічних проявів ПЕ у хворих на ЦП за групами вказує на її відсутність у 88,5% пацієнтів I та у 18,75% хворих II групи. Латентну ПЕ найчастіше встановлено у хворих III групи (25,0%). У хворих V та IV груп частіше виявлено виражені форми ПЕ, переважно III-II ст. (у 25,0% та в 44,8% хворих відповідно).

Отже, у хворих на ЦП в стадії суб- або декомпенсації захворювання діагностовано більш виражені клінічні прояви ПЕ, що підтверджено й кореляційним аналізом: ПЕ II ст. корелює з класом B за результатами  $C^{13}$ -МДТ з урахуванням МФГ ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,01$ ), а ПЕ III ст. корелює з МФГ, що відповідає класу C ( $r = 1,0$ ;  $p < 0,01$ ). Виражені форми ПЕ також корелюють із глибокими дисбіотичними змінами товстого кишечника: ПЕ II ст. зворотно корелює з III ст. дисбіозу ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,02$ ), а ПЕ III ст. корелює з дисбіозом IV ст. ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,01$ ). Виявлено залежність і між ознаками ДЕ та ПЕ переважно II та III ступенів.

Проводяться роботи по вивченню особливостей церебральної гемодинаміки у хворих на ЦП з проявами ПЕ (Куликов В.Е., 2008). По результатам цих досліджень встановлено наявність гемісферної асиметрії, а також виявлено мінімальне порушення кровоплину по магістральних судинах головного мозку при початкових стадіях ПЕ, а максимальні прояви стенотичних уражень – при ПЕ III-IV ст.

Результати наших досліджень дозволяють встановити координально інші заключення. Оцінка доплерографічних характеристик кровоплину в екстракраніальних судинах головного мозку у хворих на ЦП встановила більш виражене зниження ЛШК внаслідок вазоконстрикції, як одного з проявів ДЕ, при

початкових стадіях ПЕ (латентній ПЕ та ПЕ I ст.), особливо в каротидному басейні, ніж у вертебро-базиллярному. У хворих на ЦП з латентною формою ПЕ ЛШК понижена як в екстракраніальних, так і в інтракраніальних судинах: по загальній сонній артерії ЛШК становила  $84,3 \pm 5,4$  см/с зліва та  $84,0 \pm 5,9$  см/с справа; по задній мозковій артерії ЛШК зліва складала  $45,9 \pm 6,2$  см/с, справа –  $45,1 \pm 8,2$  см/с ( $p < 0,05$ ). У хворих на ЦП з ПЕ I ст. виявлено лише незначну асиметрію ( $14,9 \pm 5,3$  %) мозкового кровотоку у правій та лівій загальній сонній артеріях –  $p > 0,05$ , при цьому, ЛШК по загальній сонній артерії зліва становила  $79,1 \pm 8,1$  см/с, а справа –  $78,7 \pm 6,5$  см/с; по середній мозковій артерії зліва складала  $71,9 \pm 6,4$  см/с, а справа –  $68,2 \pm 5,5$  см/с. У хворих на ЦП з ПЕ II ст. виявили тільки незначне зменшення ЛШК в каротидному та у вертебро-базиллярному басейнах, порівняно з показниками хворих з латентною ПЕ та ПЕ I ст.

Зміни магістральних артерій головного мозку у хворих з проявами ПЕ III ст. вказують на розширення екстракраніальних судин внаслідок загальної вазодилатації при декомпенсованих формах ЦП.

Аналіз отриманих результатів свідчить про зв'язок між ДЕ та спастичними змінами магістральних артерій головного мозку у хворих з початковими стадіями ПЕ. При цьому латентна ПЕ корелює з ЕЗВД ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,$ ), з показниками ФфВ ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ) та ЕТ-1 ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ) – таблиця 5.

Таблиця 5

Зіставлення доплерографічних змін в судинах головного мозку з показниками ДЕ у хворих на ЦП з проявами ПЕ

Показник	Допплерографічні зміни судин головного мозку залежно від стадій ПЕ		
	Латентна ПЕ, (n=59)	ПЕ I ст., (n=84)	ПЕ III ст., (n=67)
ЕЗВД	$r = 0,56$ ; $p < 0,05$	$r = 0,43$ ; $p < 0,05$	–
ФфВ	$r = 0,73$ ; $p < 0,01$	$r = 0,61$ ; $p < 0,05$	–
ЕТ-1	$r = 0,44$ ; $p < 0,05$	–	–
PgI <sub>2</sub>	$r = 0,86$ ; $p < 0,01$	$r = -0,32$ ; $p < 0,05$	$r = 0,43$ ; $p < 0,05$

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати спастичні зміни магістральних артерій головного мозку у хворих з латентною ПЕ та ПЕ I ст. одним з ранніх проявів ДЕ при ЦП. У хворих з ПЕ III ст. розширення екстракраніальних судинах є наслідком загальної вазодилатації при декомпенсації ЦП, що сприяє збільшенню транспорту нейротоксичних продуктів до клітин головного мозку і лежить в основі прогресування проявів ПЕ. Отже, печінкова енцефалопатія є наслідком не тільки нейротоксичного впливу аміаку та несправжніх нейротрансмітерів, а й наслідком порушення кровопостачання клітин головного мозку у хворих на ЦП на фоні ендотеліальної дисфункції.

Комплексна терапія у хворих на ЦП позитивно впливала на динаміку проявів дисбіозу кишечника з максимальним терапевтичним ефектом у підгрупах пацієнтів із використанням пребіотиків, пробіотиків та препаратів L-аргініну, а саме:

зменшення частоти дисбіозу IV ст. на 29,1% у хворих 5.3 підгрупи; відсутність дисбіозу IV ст. після лікування, та зменшення частоти дисбіозу III ст. на 42,2% у хворих II групи, що паралельно супроводжувалося збільшенням частоти дисбіозу I ст. – на 35,9% ( $p < 0,05$ ), а у 21,9% хворих взагалі не виявлено дисбіотичних змін ( $p < 0,05$ ). Менш ефективною виявилася монотерапія пребіотиками або пробіотиками (5.1 та 5.2 підгрупи пацієнтів): 5.2 підгрупі хворих на ЦП дисбіоз IV ст. зменшився лише на 9,3% випадків, а частота дисбіозу III ст. – лише на 9,2% випадків, тоді як у хворих 5.3 підгрупи – на 48,3% випадків ( $p < 0,05$ ).

Поряд із нормалізацією кишкової мікрофлори у хворих на ЦП виявлена позитивна динаміка амінокислотних резервів сироватки крові, що проявлялося збільшенням показників АК із розгалуженим бічним ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин) та зниженням вмісту ароматичних АК (фенілаланін, триптофан, тирозин).

Максимальний терапевтичний ефект на показники АК резервів проявив лікувальний комплекс із використанням пребіотиків, пробіотиків, препаратів L-аргініну та комбінованого препарату „Гепадиф” (1.3 та 5.3 підгруп). Позитивний ефект запропонованого лікувального комплексу пов’язуємо із багатоспрямованою дією „Гепадиф”, одною із яких є участь в синтезі АК. При цьому рівень фенілаланіну у хворих 1.3 підгрупи зменшився з  $155,50 \pm 18,12$  нмоль/мл до  $90,25 \pm 7,35$  нмоль/мл ( $p < 0,01$ ), у 1.1 та 1.2 підгрупах – лише в 1,1-1,4 рази. У пацієнтів 5.3 підгрупи виявлено зменшення показників тирозину до  $65,12 \pm 4,26$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ), триптофану – до  $68,55 \pm 7,75$  нмоль/мл, що супроводжувалося збільшенням рівня валіну до  $208,55 \pm 11,40$  нмоль/мл ( $p < 0,01$ ), лейцину – до  $112,55 \pm 7,31$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ) – рисунок 2.

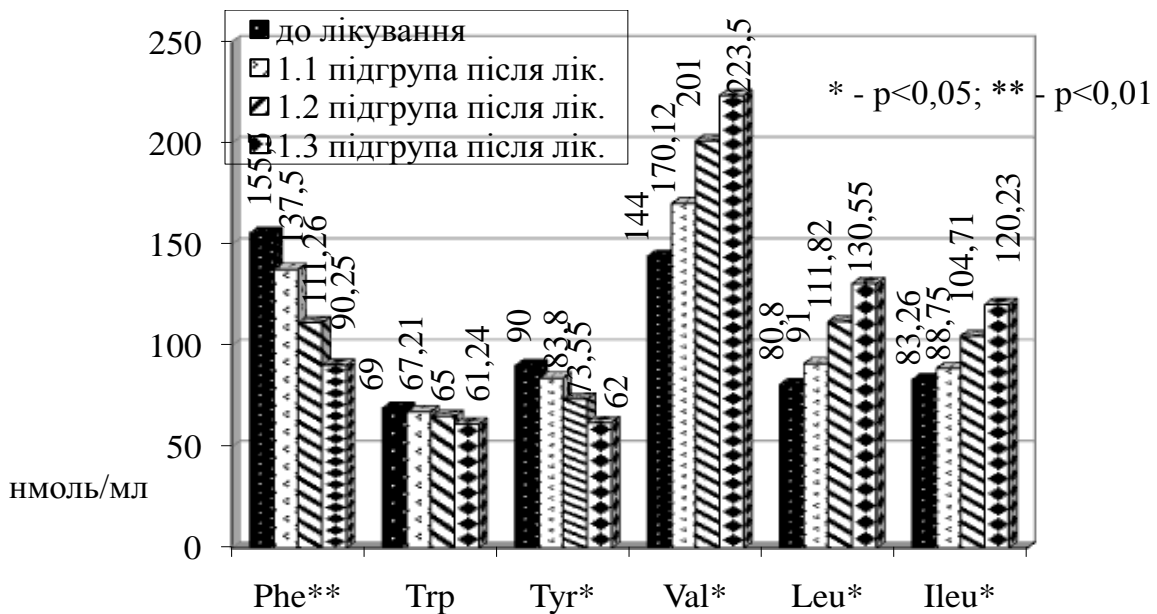


Рис. 2. Динаміка показників амінокислотного спектра крові у хворих I групи під впливом комплексної терапії

У IV групі найбільш виражену позитивну динаміку в показниках АК пулу сироватки крові після проведеного диференційованого лікування спостерігали у хворих 4.3 підгрупи (призначення пребіотиків та пробіотиків), що проявлялося через зменшення рівнів фенілаланіну до  $112,55 \pm 7,24$  нмоль/мл, тирозину – до  $72,19 \pm 5,00$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ), триптофану – до  $52,88 \pm 3,75$  нмоль/мл ( $p > 0,05$ ).

При цьому встановлено позитивну динаміку в показниках ДЕ у хворих на ЦП із максимальним терапевтичним ефектом у групах пацієнтів, крім хворих із ГРС, із використанням лікувальних комплексів на основі пребіотиків, пробіотиків та препаратів L-аргініну. У хворих 5.3 підгрупи ЕЗВД збільшилася на  $4,0 \pm 0,2\%$ , а показники ЕНВД – на  $5,8 \pm 0,2\%$  на фоні тенденції до нормалізації лабораторних маркерів ДЕ, при цьому рівень ET-1 зменшився в 2,4 рази, тоді як у 5.1 та 5.2 підгрупах лише в 1,3-1,7 разів, також значення ФфВ у хворих 5.3 підгрупи знизилися максимально після лікування (до  $147,0 \pm 43,0\%$  -  $p < 0,01$ ). Рівень Pgf2 $\alpha$  у хворих 5.3 підгрупи після лікування знизився до  $102,3 \pm 17,6$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), а показники простацикліну – до  $75,7 \pm 9,3$  пг/мл.

Найбільш виражений позитивний ефект у показниках ДЕ після проведеного комплексного лікування хворих II групи виявлено в 2.3 підгрупі, у якій пацієнти для нормалізації тиску в портальній системі отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II; хворі 2.1 та 2.2 підгруп отримували лікування з використанням інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту та  $\beta$ -адреноблокаторів. Показники ЕЗВД після лікування у пацієнтів 2.3 підгрупи збільшилися в 2,3, а в 2.1 та 2.2 підгрупах пацієнтів лише в 1,6-1,5 рази, рівень ET-1 зменшився до  $0,52 \pm 0,04$  фмоль/мл –  $p < 0,01$ , а показники ФфВ зменшилися в 1,9 разів, а також показники простагландину F2 $\alpha$  знизилися в 2,2 рази, а простацикліну – в 2,8 рази ( $p < 0,01$ ) – рисунок 3.

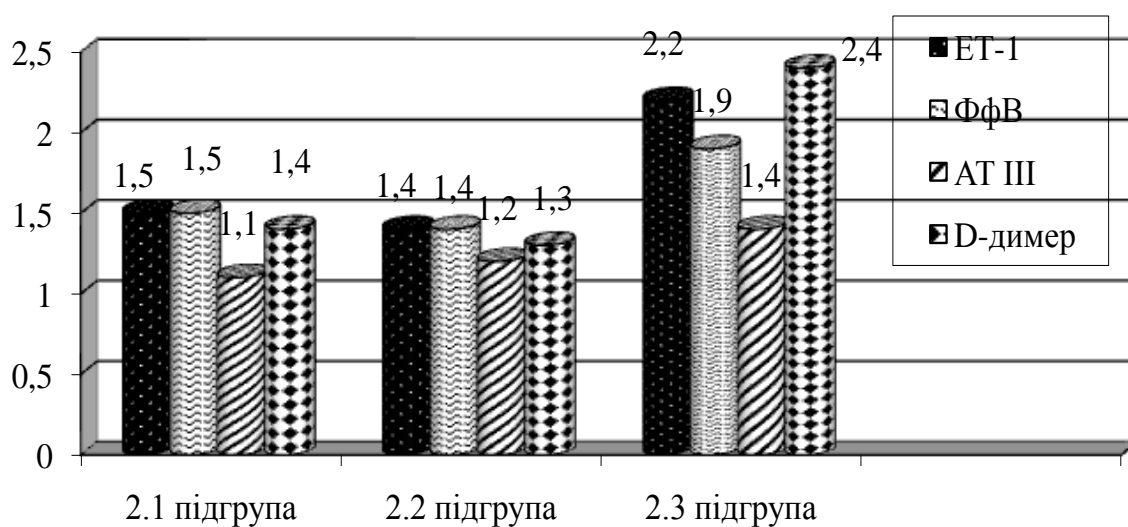


Рис. 3. Динаміка лабораторних показників ДЕ у хворих II групи під впливом комплексної терапії

Результати проведених досліджень підтверджують позитивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II на показники ДЕ, що на сьогодні активно обговорюється фахівцями у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи (Батушкін В.В. та співавт., 2011; Tzemos N. et al., 2009), але практично відсутні дані у хворих на ЦП.

У хворих з ГРС більш виражену позитивну динаміку в показниках ДЕ отримано в 4.3 підгрупі пацієнтів без використання препаратів L-аргініну: ЕЗВД збільшилася на  $2,4 \pm 0,8\%$ , а ЕНВД – на  $3,8 \pm 1,9\%$ , при зниженні рівнів ET-1, ФфВ, та D-димеру й підвищенні показників АТ III. При цьому простагландин F2 $\alpha$  під впливом лікування у хворих 4.3 підгрупи та III групи мав тенденцію до зниження: в 3.1 підгрупі рівень P $g$ F2 $\alpha$  зменшився до  $121,6 \pm 16$  пг/мл, а в 3.2 підгрупі пацієнтів – до  $141,1 \pm 14$  пг/мл.

У хворих III групи на фоні терапії із застосуванням пребіотиків, пробіотиків та комбінованого препарату „Гепадиф” виявлено тенденцію до нормалізації рівнів простацикліну, а саме: зменшення з  $90,0 \pm 11,5$  пг/мл до  $59,2 \pm 5,0$  нг/мл у хворих 3.1 підгрупи (з асцитом), а у хворих 3.2 підгрупи (з рефрактерним асцитом) – стабілізація показників простацикліну (до лікування –  $49,6 \pm 1,8$  пг/мл, а після лікування –  $50,4 \pm 1,1$  пг/мл).

Рівень простацикліну після лікування у хворих з ГРС на фоні комплексної терапії з використанням екстракорпоральних методів гемокорекції збільшився лише до  $24,2 \pm 1,4$  пг/мл в 4.1 підгрупі, а в 4.2 підгрупі – навпаки: зменшився до  $20,1 \pm 2,3$  нг/мл. У 4.3 підгрупі пацієнтів (не проведено сеанси АПД та ЕСУАР) виявлено стабілізацію рівнів простацикліну (рис.4).

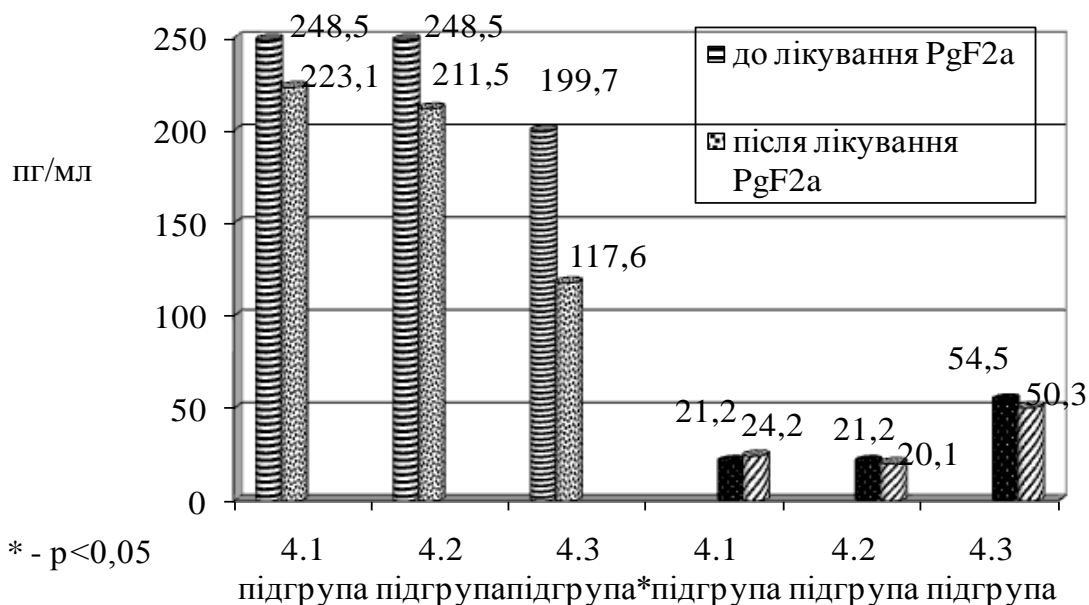


Рис. 4. Динаміка показників простагландинів сироватки крові у хворих IV групи під впливом комплексної терапії

Результати отриманих досліджень дозволяють зробити висновок, що для групи хворих на ЦП з ГРС екстракорпоральні методи гемокорекції не призводять до значних позитивних змін АК резервів, показників ДЕ, а також параметрів центральної гемодинаміки, але ефективно зменшують прояви ендотоксикозу та вираженість клінічних ознак ПЕ. Отже, комплексну терапію, спрямовану на нормалізацію АК резервів, судинного ендотелію у хворих на ЦП, варто проводити на етапі формування асцити для профілактики його прогресування та виникнення ГРС.

Оцінено ефективність використання різних лікувальних комплексів для нормалізації тиску в портальній системі у хворих на ЦП та їх вплив на систему циркуляції за допомогою добового моніторингу артеріального тиску. Найбільш виражений негативний ефект, що проявився зменшенням та нестабільністю артеріального тиску, встановлено при використанні інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту в комплексному лікуванні хворих на ЦП (2.1 підгрупа), при цьому середньоденний систолічний артеріальний тиск знизився з  $110,2 \pm 2,7$  мм. рт. ст. до  $95,3 \pm 4,6$  мм. рт. ст., а середньоденний діастолічний артеріальний тиск (ДАТд) – з  $69,5 \pm 2,2$  мм. рт. ст. до  $59,3 \pm 1,8$  мм. рт. ст., а також діагностовано найвищі добові коливання між показниками артеріального тиску.

Комплексне лікування хворих на ЦП із використанням  $\beta$ -адреноблокаторів та антагоністів рецепторів ангіотензину II до значних коливань артеріального тиску не призводило. У хворих 2.3 підгрупи (лікування валсартаном) середньоденний систолічний артеріальний тиск зменшився лише на  $2,2 \pm 1,9$  мм. рт. ст., а середньоденний діастолічний артеріальний тиск – лише на  $1,0 \pm 0,8$  мм. рт. ст. У хворих на ЦП III групи (використання селективного  $\beta$ -адреноблокатора) також виявлено лише незначне зменшення системного артеріального тиску: середньоденний систолічний артеріальний тиск зменшився тільки до  $105,4 \pm 4,1$  мм. рт. ст., а середньоденний діастолічний артеріальний тиск зменшився лише до  $64,3 \pm 2,8$  мм. рт. ст. Така ж тенденція простежувалася при добовому моніторингу артеріального тиску у хворих на ЦП V групи (лікування  $\beta$ -адреноблокаторами) при нормалізації показників ЧСС ( $73,9 \pm 5,5$  ударів за 1 хвилину –  $p < 0,05$ ).

Дослідження внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЦП показало, що більш виражені позитивні зміни спостерігали у хворих 2.3 підгрупи (на фоні валсартану), що проявилось підвищенням УІ до  $36,1 \pm 3,75$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), фракція викиду (ФВ) ЛШ – до  $65,1 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,05$ ), та СІ – до  $3,26 \pm 0,7$  л·хв<sup>-2</sup>·м<sup>-2</sup>, а також при лікуванні  $\beta$ -адреноблокаторами. У хворих на ЦП 2.2 підгрупи (після кровотеч з ВРВ стравоходу та шлунка при використанні пропранололу) також встановлено зменшення проявів систолічної дисфункції ЛШ, що проявляється збільшенням ФВ лівого шлуночка до  $65,5 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ) та збільшенням УІ на  $5,1 \pm 1,1$  мл/м<sup>2</sup>. У хворих на ЦП із ГРС 4.1 та 4.2 підгруп статистично значних змін внутрішньосерцевої гемодинаміки не встановлено, а у хворих 4.3 підгрупи виявлено

збільшення УІ на  $2,4 \pm 0,1$  мл/м<sup>2</sup>, СІ – на  $0,13 \pm 0,6$  мл/м<sup>2</sup>, а також збільшення ФВ до  $64,5 \pm 1,8\%$ .

Комплексне лікування хворих на ЦП має бути диференційованим залежно від наявності ускладнень захворювання. Порівняльний аналіз ефективності кардіотонічних препаратів у хворих на ЦП свідчить про більш виражену позитивну дію  $\beta$ -адреноблокаторів та антагоністів рецепторів ангіотензину II, що проявляється покращенням роботи міокарда (збільшення ФВ лівого шлуночка) на фоні мінімальних коливань системного артеріального тиску (Senzolo M. et al., 2009).

Після лікування у 98,1% хворих на ЦП I групи зникли ознаки ПЕ. У жодного хворого II групи (після кровотеч з ВРВ стравоходу та шлунка) на фоні лікування пребіотиками, пробіотиками та препаратами L-аргініну не спостерігали ПЕ III ст. ( $p < 0,01$ ), паралельно з цим збільшилась частка хворих з ПЕ I ст. та латентною ПЕ (на 6,3%-4,7% відповідно –  $p < 0,05$ ).

У V групі хворих (із проявами ПЕ) після курсу лікування виявлено найбільш позитивні зміни в 5.3 підгрупі, хоча до проведеного лікування саме в них діагностовано найбільш виражені форми ураження центральної нервової системи: ПЕ III ст. зменшилась у 59,7% випадків, ПЕ II ст. – на 16,1% випадків, що, відповідно, супроводжувалося збільшенням частоти ПЕ I ст. до 40,3%, латентної форми ПЕ – до 22,6% випадків, а у 12,9% хворих прояви ПЕ взагалі не діагностовані. Результати представлені на рис.5.

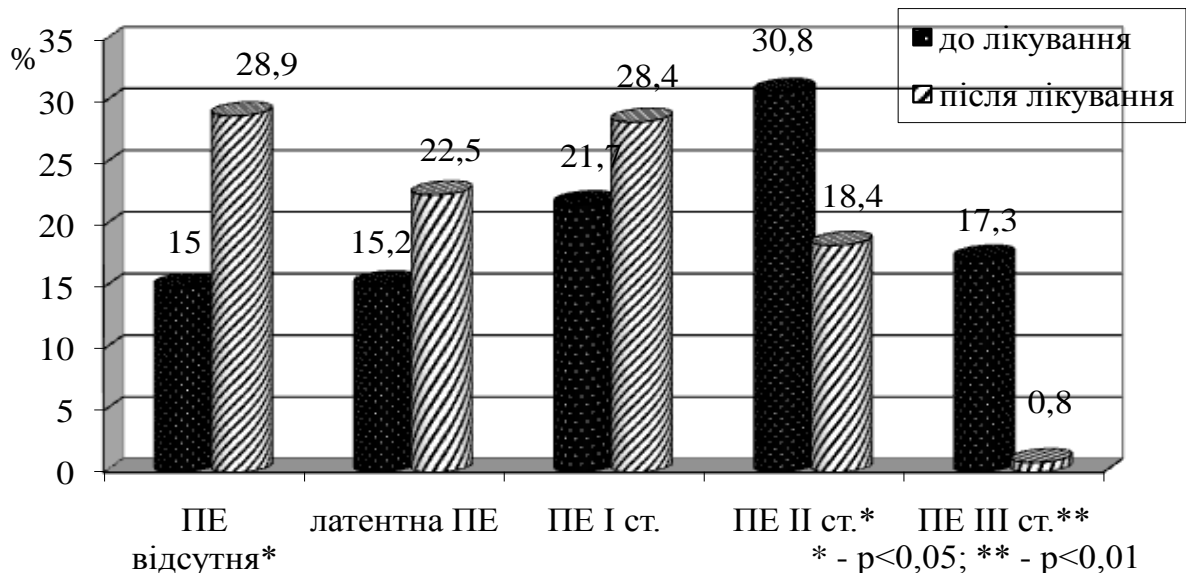


Рис. 5. Динаміка ознак ПЕ у всіх обстежених хворих під впливом лікування

Аналіз якості життя у хворих на ЦП до лікування виявив зниження показників як фізичного, так і психічного компонентів здоров'я за результатами опитувальника SF-36. Проведене комплексне лікування позитивно впливало на показники якості життя у хворих на ЦП, що характеризувалось підвищенням інтегрованих показників як фізичного, так і психічного здоров'я, особливо в 2.3 підгрупі пацієнтів (збільшенням до  $52 \pm 3,5$  балів та  $51 \pm 1,2$  балів відповідно) та у хворих 3.1 підгрупи (збільшенням на  $13 \pm 0,5$  бали та на  $8 \pm 0,5$  бали).

Хворим на ЦП з асцитом та ГРС також проведено визначення важкості стану та прогнозування тривалості життя за допомогою шкали MELD (модель термінальної стадії захворювання печінки - Model of End-Stage Liver Disease). Найбільш важкий контингент обстежених пацієнтів – це хворі IV групи з ГРС. До проведеного комплексного лікування 3,3% хворих 4.1 та 4.2 підгруп отримали від 40 до 49 балів за шкалою MELD. Саме у них виявлено після лікування незадовільні результати проведеної терапії. Пацієнти 4.3 підгрупи – це більш легкий контингент хворих на ЦП за шкалою MELD. Після лікування в 4.3 підгрупі спостерігали максимальну кількість хворих (59,2%) з балами від 10 до 19 за шкалою MELD, тобто пацієнтів, у яких однорічна виживаність за цією системою прогнозування була найвищою (табл.6).

Таблиця 6

Динаміка показників за шкалою MELD у хворих IV групи під впливом терапії

Бал за шкалою MELD	Хворі IV групи					
	4.1 підгрупа (n=30)		4.2 підгрупа (n=30)		4.3 підгрупа (n=27)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
10-19	-	8 (26,7%)	-	7 (23,3%)	2 (7,4%)	16 (59,2%)
20-29	10 (33,3%)	16 (53,3%)	11 (36,7%)	18 (60,0%)	13 (48,1%)	7 (26,0%)
30-39	19(63,4%)	6 (20,0%)	18 (60,0%)	5 (16,7%)	12 (44,5%)	4 (14,8%)
40-49	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-	-	-

Установили, що найефективнішим є лікувальний комплекс (пребіотики, пробіотики, препаратів L-аргініну або комбінованого препарату „Гепадиф” на фоні базисної терапії ЦП) в обстежених хворих I, II, III та V груп. У всіх хворих 1.3 підгрупи отримано добрий ефект лікування. Серед пацієнтів II групи добрий лікувальний ефект найчастіше виявлено у хворих 2.3 підгрупи (у 79,1% випадків). Незадовільний ефект від проведеного лікування визначено у 7,7% хворих 2.2 підгрупи та у 7,1% хворих 2.1 підгрупи, що проявлялося повторними кровотечами за період до 3-х місяців після закінчення лікування. У 2.3 підгрупі незадовільний результат спостерігали лише у 4,2% хворих, хоча до лікування вони склали найважчу підгрупу пацієнтів. Аналіз віддалених результатів проведеного комплексного лікування у 90,0% – 81,25% пацієнтів 3.1 та 3.2 підгруп виявив

добрий ефект терапії. Хворим 5.1 підгрупи також встановлено у 100,0 % добрий ефект лікування, у хворих 5.3 підгрупи добрий ефект зареєстровано в 71,0% випадків, а незадовільний результат – лише у 3,2% хворих.

У IV групі хворих на ЦП з ГРС при однорічному спостереженні незадовільний результат виявлено в 3,3% пацієнтів 4.1 підгрупи та у 6,7% хворих 4.2 підгрупи. У хворих IV групи майже з однаковою частотою встановлено як задовільний, так і добрий ефект проведеної терапії, а саме: задовільний результат спостерігали у 43,3% хворих 4.1 і 4.2 підгруп та у 44,4% хворих 4.3 підгрупи.

Отже, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що хворі на ЦП із ГРС представляють одну з найважчих груп щодо лікування й профілактики розвитку декомпенсації захворювання. Проведення хворим 4.1 та 4.2 підгруп екстракорпоральних методів детоксикації не призводить до значних позитивних змін у показниках вазоактивних БАР, а також кардіогемодинамічних параметрів, але сприяють покращенню клінічної симптоматики, зменшують вираженість проявів ПЕ і дають можливість продовжити життя пацієнтів для вирішення подальшої тактики лікування, а саме, трансплантації печінки.

Призначення пребіотиків, пробіотиків у поєднанні з комбінованим препаратом „Гепадиф” варто включати в схеми лікування хворих на ЦП на ранніх етапах формування асцити, оскільки в цій стадії захворювання така схема медикаментозної корекції призводить до позитивної динаміки показників ДЕ і може лежати в основі профілактики формування ГРС. З метою підсилення детоксикаційних можливостей товстого кишечника та організму в цілому, у хворих на ЦП із ГРС слід застосовувати терапію на основі пребіотиків та пробіотиків у поєднанні з екстракорпоральними методами детоксикації.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, слід підкреслити, що прогресування циротичного процесу пов'язане зі складним механізмом, при якому ступінь порушення функцій печінки опосередковується дією ряду ендогенних факторів, які виникають при порушенні спланхичної, системної циркуляції (церебральної, внутрішньосерцевої, ниркової і т. д.) та формуванні дисфункції ендотелію на фоні вираженого дисбіозу, амінокислотного дисбалансу та ендотоксикозу. Це обумовлює доцільність використання показників функціонального стану печінки та дисфункції ендотелію як додаткових маркерів формування ускладнень при цирозі печінки і дає підстави для рекомендації їх корекції диференційованими лікувальними комплексами (пребіотики, пробіотики, препарати L-аргініну, екстракорпоральні методи гемокорекції) для профілактики виникнення або прогресування кровотеч з ВРВ стравоходу та шлунка, асцити, ГРС та ПЕ.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення й нове вирішення наукової проблеми – розкриття механізмів формування ускладнених форм цирозу печінки та вдосконалення диференційованого підходу до їх лікування та профілактики.

1. Цироз печінки характеризується порушенням функціонального стану печінки, що проявляється в зниженні маси функціонуючих гепатоцитів за результатами  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту й має стадійний характер. Максимальні показники зафіксовані у хворих класу А за Child-Pugh (стадія компенсації) –  $57,6 \pm 7,8$  %, мінімальні значення – у хворих класу С (стадія декомпенсації) –  $18,4 \pm 5,2$  %.

2. Розвиток ендотоксемії у хворих на цироз печінки супроводжується порушенням співвідношення резервів вільних амінокислот сироватки крові з накопиченням ароматичних амінокислот (фенілаланіну – до  $162,45 \pm 14,12$  нмоль/мл, тирозину – до  $99,05 \pm 10,07$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ), триптофану – до  $76,10 \pm 12,40$  нмоль/мл) та зниженням амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом (лейцину – до  $75,14 \pm 5,12$  нмоль/мл, валіну – до  $150,10 \pm 8,92$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ), ізолейцину – до  $80,40 \pm 8,01$  нмоль/мл).

3. У хворих на цироз печінки спостерігається підвищення показників вазоактивних речовин із судинозвужувальними властивостями (ендотеліну-1, фактора фон Віллебранда, простагландину F $2\alpha$ ). При цьому рівень ендотеліну-1 збільшується з прогресуванням важкості захворювання і вираженості ускладнень й позитивно корелює з масою функціонуючих гепатоцитів, що відповідає класам В ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,02$ ) і С ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,01$ ). Для показників фактора фон Віллебранда характерна зворотна залежність:  $r = -0,79$ ,  $p < 0,05$  для класу В й  $r = -0,97$ ,  $p < 0,01$  для класу С.

4. Рівень простацикліну в сироватці крові у хворих на цироз печінки зменшується пропорційно до формування асцити та гепаторенального синдрому й залежить від вираженості функціональних порушень у печінці. Найвищі показники простацикліну визначені у хворих із асцитом класу В ( $90,0 \pm 11,5$  пг/мл), вони зменшуються при формуванні резистентного асцити (клас С) до  $49,6 \pm 1,8$  пг/мл, а у хворих класу С з гепаторенальним синдромом визначаються мінімальні показники ( $21,2 \pm 1,6$  пг/мл).

5. Особливістю лікування хворих на цироз печінки з асцитом та гепаторенальним синдромом є етапність залежно від важкості захворювання: при класі В базисна терапія має включати індивідуально підбрану сечогінну терапію на фоні пре- та пробіотиків; при класі С такий же лікувальний комплекс слід застосовувати в поєднанні з екстракорпоральними методами гемокорекції. При цьому враховуються розміри токсинів (переважно 10-200 нм) та їх міцність із токсиннесучими фракціями (альбуміновою та вільноциркулюючою).

6. Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II у хворих на цироз печінки покращує показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, що проявляється у

збільшенні фракції викиду лівого шлуночка до  $65,1 \pm 1,1$  % та серцевого індексу до  $3,26 \pm 0,7$  л·хв<sup>-2</sup> · м<sup>-2</sup> ( $p < 0,05$ ). Це зменшує прояви гіпердинамічного типу циркуляції та сприяє профілактиці розвитку ускладнень при цирозі печінки (кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії).

7. Порушення церебральної гемодинаміки у хворих на цироз печінки характеризується зменшенням лінійної швидкості кровотоку в каротидному басейні за рахунок зниження еластичності церебральних судин і їх спазму, що є наслідком ендотеліальної дисфункції на початкових стадіях печінкової енцефалопатії. У хворих на цироз печінки з печінковою енцефалопатією III ступені зміни в магістральних артеріях головного мозку проявляються розширенням судин, як прояв загальної вазодилатації при декомпенсованих стадіях захворювання. При цьому, існує залежність між латентною формою печінкової енцефалопатії і гемодинамічними змінами в екстракраніальних судинах ( $r = 0,99$ ,  $p < 0,01$ ) та вираженістю ендотеліальної дисфункції ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,01$  для рівня ФфВ).

8. Цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії супроводжується порушенням інтелекту, уваги, розладами концентраційної спроможності, руховими розладами, появою тривожності, схильністю до депресії, вираженість яких корелює із важкістю ураження печінки та зі ступенями вираженості дисбіозу товстого кишечника. При цьому печінкова енцефалопатія II ступеня корелює з масою функціонуючих гепатоцитів, що відповідає класу B ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,01$ ) та зворотно корелює з III ступенем дисбіозу ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,02$ ), а печінкова енцефалопатія III ступеня корелює з масою функціонуючих гепатоцитів, що відповідає класу C ( $r = 1,0$ ,  $p < 0,01$ ), та з IV ступенем дисбіозу ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,01$ ).

9. У хворих на цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії ефективним є призначення пребіотики, пробіотики та препаратів L-аргініну на фоні базисної терапії. При цьому печінкова енцефалопатія III ступені зменшується з 17,3 % до 0,8 % ( $p < 0,01$ ), що супроводжується збільшенням відсутності проявів печінкової енцефалопатії майже у два рази (з 15,0 % до 28,9 %,  $p < 0,01$ ).

10. Первинна профілактика кровотеч з вирикозно розширених вен стравоходу та шлунка, асцити, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки має включати на фоні базисної терапії призначення  $\beta$ -адреноблокаторів або антагоністів рецепторів ангіотензину II, пребіотиків, пробіотиків та препаратів L-аргініну для зниження вираженості функціональних порушень в печінці, амінокислотного дисбалансу, проявів ендотоксикозу та дисфункції ендотелію на ранніх стадіях захворювання. У хворих на цироз печінки в стадії декомпенсації комплексне лікування слід проводити із застосуванням екстракорпоральних методів гемокорекції.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При обстеженні хворих на цироз печінки слід дотримуватися комплексного підходу, поєднуючи загальноприйняті методи дослідження з неінвазивним <sup>13</sup>C-метацетиновим дихальним тестом для визначення функціонального стану печінки, що суттєво збільшить точність діагностики та покращить подальшу тактику лікування.

2. Для своєчасної діагностики рефрактерного асциту та підвищення ефективності профілактики гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки доцільно визначати рівень простацикліну у сироватці крові. Зменшення рівня простацикліну в сироватці крові у хворих на цироз печінки до 90,0-50,0 пг/мл свідчить про формування резистентного асциту, а нижче 50,0 пг/мл – про розвиток гепаторенального синдрому.

3. У комплексні діагностичні алгоритми хворих на цироз печінки слід включати проведення нейропсихометричного тестування (тест зв'язку чисел, шкалу депресії Бека) та доплерографічне дослідження екстракраніальних судин головного мозку для визначення проявів печінкової енцефалопатії вже на початкових стадіях їх формування.

4. Для профілактики кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу та шлунка хворим на цироз печінки слід призначати β-адреноблокатори (пропранолол), а за наявності протипоказань до їх застосування – антагоністи рецепторів ангіотензину II (валсартан) в індивідуально підібраній терапевтичній дозі під контролем частоти серцевих скорочень у поєднанні із лікувальним комплексом: лактулоза по 15-20 мл 3 рази на добу – пожиттєво; біфіформ по 1 капсулі 2 рази на добу 14 днів кожного місяця пожиттєво; тівортін протягом перших 4 днів по 100 мл двічі на добу, упродовж наступних 10 днів 1 раз на добу в/в краплинно із паралельним призначенням препарату перорально по 20 мл – 2 тижні).

5. Лікування хворих на цироз печінки з рефрактерним асцитом має включати лікувальний комплекс: альбумін 20% розчин 200 мл/добу + норадреналін 1 мг/год + фуросемід (в індивідуальному дозуванні під контролем добового діурезу) у поєднанні з лактулозою по 20-30 мл 3 рази на добу – пожиттєво, біфіформ по 1 капсулі 2 рази на добу 14 днів кожного місяця пожиттєво та гепадиф по 1 флакону, розчинений у 200 мл 5% розчину глюкози в/в краплинно – 7 днів, з подальшим переходом на пероральний прийом препарату по 2 капсули 3 рази на добу протягом 3-х тижнів.

6. У хворих із гепаторенальним синдромом лікування має бути комплексним і включати поєднання консервативної терапії та екстракорпоральних методів гемокорекції (ЕСУАР або АПД). Кількість сеансів ЕСУАР або АПД визначається індивідуально, залежно від показників креатиніну та сечовини в сироватці крові. Паралельно для зменшення вираженості проявів інтоксикації хворим слід призначати лактулозу по 20-30 мл 3 рази на добу пожиттєво та лаціум по 1 саше 2

рази на добу або біфіформ по 1 капсулі 2 рази на добу впродовж 14 днів кожного місяця пожиттєво.

7. Хворим на цироз печінки при латентній формі печінкової енцефалопатії для профілактики прогресування ознак захворювання слід призначати базисну терапію в поєднанні з лактулозою по 15-30 мл – 3 рази на добу пожиттєво, лаціум по 1 саше 2 рази на добу або біфіформ по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 14 днів кожного місяця пожиттєво та гепасол нео по 200-500 мл (залежно від рівня аміаку в сироватці крові та вираженості асцити) 8% розчину в/в краплинно із швидкістю інфузії 1-1,25 мл/кг ваги тіла/год) протягом 14 днів.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Застосування <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту для діагностики цирозу печінки / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, К.Є. Румянцев [та ін.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2009. – Том 10. – № 3. – С. 327–330. *(проводила літературний аналіз по темі публікації, відбір хворих, визначення функціонального стану печінки за допомогою <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту, аналіз отриманих результатів та підготувку статті до друку).*

2. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на цироз печінки гепадіфом та тіотриазоліном / Е.Й. Архій, В.І. Русин, Є.С.Сірчак // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. – 2009. – Випуск 36. – С. 7–10. *(проводила клінічне обстеження та лікування хворих, сформулювала висновки, оформила публікацію до друку).*

3. <sup>13</sup>C-метацетиновий дихальний тест – сучасний та перспективний метод діагностики функціонального стану печінки / В.І. Русин, В.В. Авдєєв, К.Є. Румянцев, Є.С.Сірчак, Н.В. Пошегорова // Український журнал хірургії . – № 1. – 2009. – С.112–114. *(проводила <sup>13</sup>C-метацетиновий дихальний тесту у обстежених хворих, статистичну обробку матеріалу, сформулювання висновків).*

4. Оцінка ступеня дисбіозу кишки у хворих на цироз печінки / В.І. Русин, В.В. Авдєєв, К.Є. Румянцев, Є.С.Сірчак, Н.В. Пошегорова // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 3.1 (35). – С. 304–307. *(підбрала літературний огляд за темою публікації, проводила відбір хворих, аналіз отриманого матеріалу, оформлення тексту статті до друку).*

5. Можливості використання шкали MELD в прогнозуванні тривалості життя у хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, В.В. Авдєєв // Український журнал хірургії. – 2010. – № 1. – С. 14–17. *(проводила літературний аналіз по темі публікації, відбір та клінічне обстеження хворих, сформулювання висновків, підготовку матеріалів до друку).*

6. Русин В.І. Гемодинамічні розлади у хворих на цироз печінки, ускладнений гепаторенальним синдромом / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько // Клінічна хірургія. – 2010. – № 2 (803). – С. 8–11. *(проводила обстеження та лікування хворих,*

статистичну обробку та аналіз отриманого матеріалу, оформила статтю до друку).

7. Визначення ендотеліальної дисфункції судин у хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією та гепаторенальним синдромом II типу / Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, В.І. Русин, Е.Й. Архій // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – С. 155–158. (проводила літературний огляд по темі публікації, здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформулювання висновків).

8. Портальна енцефалопатія при гепаторенальному синдромі / Н.В. Пошегорова, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, В.І. Русин // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 2 (47). – С. 99–102. (здійснила обстеження та лікування хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тексту публікації до друку).

9. Русин В.І. Вплив  $\beta$ -блокаторів на гемодинамічні показники у хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією та гепаторенальним синдромом II типу / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько // Львівський медичний часопис. – 2010. – Т. XVI, № 4. – С. 32–35. (відібрала групу хворих для обстеження, обґрунтувала доцільність проведеної терапії, здійснила статистичну оцінку ефективності лікування, сформулювала висновки).

10. Застосування препарату L-аргініну «тівортін» у лікуванні хворих з хронічною печінковою недостатністю на фоні цирозу печінки / В.І. Русин, В.В. Авдеєв, Є.С. Сірчак, Н.В. Пошегорова // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. – 2010 – Випуск 38. – С. 123–126. (прийняла участь у проведенні клініко-лабораторних обстежень хворих, в статистичній характеристиці ефективності лікування у хворих, оформленні тексту статті).

11. Зміни показників амінокислотного спектру крові у хворих на цироз печінки на фоні комплексної терапії дисбіотичних порушень кишечника із застосуванням пробіотика Лаціум<sup>TM</sup> / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, В.В. Авдеєв [та ін.] // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 4 (8). – С. 78–83. (проводила аналіз літератури за темою публікації, обстеження та лікування хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті до публікації).

12. Зміни судин головного мозку у хворих на цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, О.І. Петричко, М.М. Івачевський // Український журнал хірургії. – № 1 (10). – 2011. – С.77–83. (відібрала групу хворих для лікування, прийняла участь в оцінці ступеня печінкової енцефалопатії за допомогою психометричного тестування, статистично обробила отриманий матеріал, оформила статтю до друку).

13. Дисфункція ендотелію при цирозі печінки / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Т. 11, Вип. 1 (33). – С. 111–114. (проводила літературний огляд по темі публікації, відібрала хворих для обстеження, прийняла участь у визначенні показників дисфункції ендотелію, підготувала статтю до друку).

14. Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, О.І. Петричко, М.М. Івачевський // Український журнал хірургії. – № 2 (11). – 2011. – С. 9-13. *(проводила літературний огляд по темі публікації, клінічне обстеження відібраних тематичних хворих, прийняла участь у визначенні лабораторних та інструментальних показників ендотеліальної дисфункції, здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

15. Визначення нейропсихічних порушень у хворих на цироз печінки із проявами печінкової енцефалопатії та методи їх корекції / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, М.М. Івачевський, О.І. Петричко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. – 2011 – Випуск 40. – С. 137–144. *(прийняла участь у виконанні нейропсихометричного тестування для визначення важкості печінкової енцефалопатії у обстежених хворих, обґрунтувала доцільність призначеного лікування, проводила статистичну обробку матеріалу, оформлення статті до друку).*

16. Застосування шкали MELD для оцінки ефективності лікування хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом II типу з використанням екстракорпоральних методів гемокорекції / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, В.В. Авдєєв // Клінічна хірургія. – 2011. – № 7. – С. 27–32. *(проводила літературний аналіз по темі публікації, прийняла участь в обстеженні та лікуванні хворих, здійснила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, сформулювала висновки).*

17. Дисфункція ендотелію у хворих на цироз печінки з ознаками печінкової енцефалопатії та шляхи її корекції / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, М.М. Івачевський, О.І. Петричко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. – 2011 – Випуск 2 (41). – С. 330–334. *(проводила клінічне обстеження та лікування хворих, прийняла участь у визначенні показників ендотеліальної дисфункції, обґрунтувала доцільність проведеної терапії, здійснила аналіз та оформлення статті до друку).*

18. Сірчак Є.С. Безпосередня оцінка якості життя на фоні комплексного лікування у хворих на цироз печінки / Є.С. Сірчак, В.І. Русин, А.П. Шеремет // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 3 (55). – С. 60–63. *(здійснила відбір тематичних хворих, прийняла участь у визначенні якості життя пацієнтів, проводила статистичну обробку результатів, сформулювання висновків).*

19. Русин В.І. Порушення в системі гемостазу у хворих на цироз печінки / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, О.І. Петричко // Медична хімія. – Том 13, № 4 (49). – 2011. – С. 146–148. *(підготувала огляд літератури, допомогала у наборі матеріалу, здійснила аналіз отриманих результатів та підготовку тексту статті до друку).*

20. Цистатин С та його значення в діагностиці гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки / Х.В. Футько, Є.С. Сірчак, В.В. Авдєєв [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2011. – № 4 (49). – С. 6–9. *(прийняла участь в обстеженні та лікуванні хворих, допомогала в оформленні публікації до друку).*

21. Неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки / Є.С. Сірчак, О.І. Петричко, М.М. Івачевський [та ін.] // Український журнал хірургії. – № 1 (16). – 2012. – С.76–83. *(проводила літературний огляд по темі публікації, клінічне обстеження пацієнтів, здійснила аналіз та інтерпретацію отриманих результатів по спеціальним тестам, узагальнення отриманого матеріалу та сформулювання висновків).*

22. Сірчак Є.С. Зміна лабораторних показників дисфункції ендотелію у хворих на цироз печінки та шляхи їх корекції / Є.С. Сірчак, В.І.Русин, О.І.Петричко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. – 2012 – Випуск 1 (43). – С. 76 – 79. *(здійснила клінічне обстеження хворих, прийняла участь у визначенні концентрації лабораторних маркерів дисфункції ендотелію у сироватки крові, сформулювала висновки та підготувала текст статті до друку).*

23. Кореляція ангіографічних та доплерографічних ознак кровопостачання нирок з простацикліном при гепаторенальному синдромі / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, Н.М. Маляр-Газда // Науковий вісник Ужгородського університету, Серія «Медицина». – 2012. – Вип. 3 (45). – С. 10–15. *(проводила літературний огляд, прийняла участь у визначенні вазоактивних речовин в сироватці крові у обстежених хворих, здійснила статистичну обробку отриманих результатів, формулювання висновків та підготовку публікації до друку).*

24. Русин В.І. Можливості застосування  $C^{13}$ -метацетинового дихального тесту у хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько // Міжвідомчий збірник Гастроентерологія. – 2010. – Вип. 44. – С. 373–378. *(здійснила літературний огляд, відбір хворих, проводила  $^{13}C$ -метацетиновий дихальний тест у обстежених пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформулювала висновки).*

25. Ендотеліальна дисфункція судин у хворих на цироз печінки з явищами дисбіозу кишечника / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, О.І. Петричко, М.М. Івачевський // Міжвідомчий збірник Гастроентерологія. – Випуск 45. – 2011. – С. 54–61. *(проводила клінічне обстеження хворих, прийняла участь у визначенні інструментальних показників ендотеліальної дисфункції, здійснила аналіз, сформулювала мету і висновки).*

26. Лабораторно-інструментальна діагностика гепаторенального синдрому у хворих на цироз печінки / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, О.І. Петричко // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2011. – Т. 2, Вип. 78. – С. 232–239. *(прийняла участь в обстеженні та лікуванні хворих, допомагала в аналізі результатів, формулюванні висновків).*

27. Сірчак Є.С. Параметри ендотоксикозу та дисбіоз кишечника у хворих з ускладненими формами цирозу печінки / Є.С. Сірчак, Н.М. Маляр, В.І.Русин // Міжвідомчий збірник Гастроентерологія. – Випуск 46. – 2012. – С. 151–162. *(проводила літературний огляд по темі публікації, обстеження пацієнтів, аналіз*

*та статистичну обробку отриманих результатів, узагальнення матеріалу та підготовку тексту статті до друку).*

28. Сирчак Е.С. Изменения кишечной микрофлоры и резервов свободных аминокислот сыворотки крови у больных с циррозом печени / Е.С. Сирчак // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. – Минск, 2010. – Вып. 3. – С. 653–658.

29. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності / [ Русин В.І., Авдєєв В.В., Румянцев К.Є., Сірчак Є.С., Маляр Н.М.]. – Ужгород: Карпати, 2011. – 360 с. *(прийняла участь в аналізі літературного огляду по темі роботи, в клінічному обстеженні та лікуванні хворих, здійснила визначення функціонального стану печінки за допомогою <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту, допомагала в узагальненні отриманих результатів та підготовці тексту до друку).*

30. Гепаторенальний синдром / [ Русин В.І., Маляр-Газда Н.М., Сірчак Є.С., Хутько Х.В.]. – Ужгород: Карпати, 2013. – 216 с. *(прийняла участь в клінічному обстеженні та лікуванні хворих, у визначенні лабораторних та інструментальних показників ендотеліальної дисфункції, проводила визначення функціонального стану печінки за допомогою <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту, допомагала в узагальненні отриманих результатів та оформленні тексту до друку).*

31. Сірчак Є.С. С<sup>13</sup> – метацетиновий дихальний тест – неінвазивний метод діагностики цирозу печінки / Є.С. Сірчак, В.І. Русин, Х.В. Футько // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування і санаторно-курортної реабілітації захворювань внутрішніх органів». – ДП «Санаторій «Новомосковський», Дніпропетровська обл., курорт «Орлівщина», 12–13 травня 2010 р. – С. 54–55. *(відібрала групу хворих для обстеження, проводила <sup>13</sup>C-метацетиновий дихальний тест, здійснила аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, підготувала текст публікації до друку).*

32. Сирчак Е.С. Изменения аминокислотного спектра крови у больных с циррозом печени под влиянием гепадифа / Е.С. Сирчак, Э.Й. Архий, В.И. Русин // Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – Материалы 12-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург» – Гастро–2010». – 2010. – № 2–3. – М.84., № 283. *(проводила клінічне обстеження та лікування хворих, обґрунтувала доцільність призначеного лікування, здійснила статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки).*

33. Русин В.И. Возможности применения шкалы MELD для прогнозирования продолжительности жизни больных циррозом печени с портальной гипертензией и гепаторенальным синдромом II типа / В.И. Русин, Е.С. Сирчак, К.В. Футько // XVII международный Конгресс хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». Тезисы докладов. –г.Уфа, 15–17 сентября 2010 г. – С. 196–197. *(відібрала групу хворих для дослідження, здійснила клінічне обстеження та лікування, аналіз отриманих даних, сформулювання висновків).*

34. Сирчак Е.С. Опыт применения  $\beta$ -блокаторов в комплексной терапии больных циррозом печени с портальной гипертензией / Е.С. Сирчак, В.И. Русин, К.В. Футько // Профилактическая и клиническая медицина. – Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека». – г. Санкт-Петербург, 27-29 октября 2010. – С. 390–391. *(обтунтувала доцільність призначеного лікування, відібрала групу хворих для обстеження, здійснила аналіз ефективності проведеної терапії, сформулювала висновки).*

35. Сирчак Е.С. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудов у больных с портальной гипертензией (ПГ) на фоне цирроза печени (ЦП) / Е.С. Сирчак // Научно–практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – Материалы 7-й Научной сессии Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2010. – № 4. – М.35., № 123.

36. Сирчак Е.С. Вазорегуляторні можливості ендотелію судин у хворих на цироз печінки на фоні порушеної ендоекології кишечника / Е.С. Сирчак, Е.Й. Архій // Збірник тез. XIII Міжнародна молодіжна науково–практична конференція «Людина і космос». – м. Дніпропетровськ, 13–15 квітня 2011 р. – С. 323. *(проводила набір хворих, прийняла участь у визначенні показників ендотеліальної дисфункції, здійснила статистичну обробку та аналіз отриманих клінічних результатів, оформлення матеріалів до друку).*

37. Русин В.И. Сравнительная оценка применения разных режимов коррекции дисбиоза кишечника у больных с циррозом печени / В.И. Русин, Е.С. Сирчак // Профилактическая и клиническая медицина. – Материалы XVI Российского национального конгресса «Человек и его здоровье». – г. Санкт-Петербург, 26–28 октября 2011 года. – С. 118–119. *(відібрала хворих для обстеження, обтунтувала доцільність диференційованого лікування хворих, проводила статистичну обробку матеріалу, оформлення отриманих результатів до друку).*

38. Сирчак Е.С. Использование неинвазивных тестов (НТ) для диагностики фиброза печени (ФП) / Е.С. Сирчак // Научно–практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – Материалы 8-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии. – 2011. – № 4. – М 29–30. – № 100.

39. Сирчак Е.С. Изменения показателей вазоактивных веществ (ВВ) крови у больных с циррозом печени (ЦП) / Е.С. Сирчак // Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – Материалы 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2012». – 2012. – № 2–3. – М.83. – № 286.

40. Сирчак Е.С. Опыт применения антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) II у больных с циррозом печени (ЦП) / Е.С. Сирчак // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Материалы Восемнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. – г. Москва, 8–10 октября 2012. – Т. XXII, №5, прил. № 40. – С. 99, № 373.

41. Пат. № 78111 Україна, МПК А 61 В 5/103, G 01 N 33/49.Спосіб діагностики гепаторенального синдрому при цирозі печінки / В.І. Русин, Є.С.Сірчак, Х.В. Футько, О.І. Петричко; Заявл. 22.08.2012; Опубл. 11.03.2013; Бюл. № 5. (*проводила обстеження тематичних хворих і підготувала документи до публікації*).

### АНОТАЦІЯ

**Сірчак Є.С.** *Механізми формування ускладнених форм цирозу печінки та обґрунтування шляхів їх корекції. – Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. – ДЗ „Дніпропетровська медична академія МОЗ України”, ДУ „Інститут гастроентерології НАМН України”, Дніпропетровськ, 2013.

Дисертацію присвячено питанням визначення основних механізмів формування ускладнень у хворих на цироз печінки (ЦП) для оптимізації їх своєчасної діагностики, профілактики та лікування.

Встановлено, що у хворих на ЦП зниження функціональної спроможності печінки сприяє виникненню життєво небезпечних ускладнень, а саме кровотеч з варикозно розширених вен ставоходу та шлунка, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії. На підставі лабораторно-інструментальних досліджень визначено порушення в активності продукції та трансформації печінкою вазоактивних, вазодилатуючих ангіопротективних та антипроліферативних речовин, що лежить в основі дисфункції ендотелію (ДЕ) у хворих на ЦП. Виявлено залежність між вираженістю показників ДЕ від ступеня важкості ЦП за Child-Pugh. Також доведено причетність ендотеліальної дисфункції у формуванні ускладнень у хворих на ЦП.

Проведена порівняльна оцінка ефективності комплексної терапії із використанням пребіотиків, пробіотиків у поєднанні з препаратами L-аргініну, комбінованих гепатопротекторів та екстракорпоральних методів гемокорекції на фоні базисної терапії, що максимально забезпечує покращення клінічних проявів захворювання, показників гомеостазу та ДЕ і сприяє профілактиці виникнення важких, загрозливих для життя ускладнень у хворих на ЦП.

**Ключові слова:** цироз печінки, портальна гіпертензія, печінкова енцефалопатія, гепаторенальний синдром, дисфункція ендотелію, лікування профілактика ускладнень.

### АННОТАЦИЯ

**Сирчак Е.С.** *Механизмы формирования осложненных форм цирроза печени и обоснования путей их коррекции. – Рукопись.*

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.36 – гастроэнтерология. – ГУ «Днепропетровская медицинская

академия МЗ Украины», ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепропетровск, 2013.

Диссертация посвящена вопросам изучения основных механизмов формирования осложнений (кровотечений из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка, асцита, гепаторенального синдрома (ГРС), печеночной энцефалопатии (ПЭ)) у больных с циррозом печени (ЦП), а также дифференцированного подхода до их профилактики и лечения.

Установлено, что у больных с ЦП снижение функциональной возможности печени способствует возникновению жизненно опасных осложнений, выраженность которых зависит от массы функционирующих гепатоцитов за результатами  $C^{13}$ -метацетинового дыхательного теста.

Показано наличие избыточного бактериального роста в кишечнике, что является одним из основных источников бактериальных продуктов (эндотоксинов), которые способствуют ухудшению показателей гомеостаза, аминокислотного дисбаланса, а также клинических проявлений ПЭ у больных с ЦП.

Доказана роль эндотелиальной дисфункции (ДЭ), что проявляется нарушением концентрации вазоактивных веществ в сыворотке крови (фактора фон Виллебранда, эндотелина-1, антитромбина III, D-димера, простагландина  $F_{2\alpha}$  и простациклина) в формировании и прогрессировании осложнений у больных с ЦП.

У больных с ЦП изучены изменения показателей простациклина в зависимости от выраженности асцита и ГРС. Доказано уменьшение показателей простациклина в сыворотке крови при формировании резистентного асцита (класс В), с минимальными значениями – у больных с ЦП класса С с ГРС.

Проведено исследование экстракраниальных сосудов головного мозга у больных с ЦП. Установлено взаимосвязь между степенью выраженности ПЭ и нарушением гемодинамики в экстракраниальных сосудах головного мозга за счет снижения эластичности церебральных сосудов и их спазма в результате ДЭ. Доказано более выраженное снижение линейной скорости кровотока в каротидном бассейне при начальных стадиях ПЭ (латентная форма ПЭ, ПЭ I степени).

Обоснованно целесообразность проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции у больных с ЦП с асцитом и ГРС на фоне комплексной терапии с использованием пребиотиков и пробиотиков. Доказана эффективность применения антагонистов рецепторов ангиотензина II на показатели ДЭ, внутрисердечной гемодинамики, что, в свою очередь, способствует профилактике кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у больных с ЦП.

Рекомендованы и обоснованы оптимальные схемы профилактики и лечения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, ПЭ и ГРС с использованием пре- и пробиотиков, препаратов L-аргинину, комбинированных гепатопротекторов на фоне базисной терапии у больных с ЦП.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, дисфункция эндотелия, лечение, профилактика осложнений.

#### **ANNOTATION**

**Sirchak E.S.** Formation mechanisms of liver cirrhosis complicated forms and grounding of the ways of their correction – Manuscript.

Thesis for taking a degree of candidate of medical sciences, speciality 14.01.36 – gastroenterology. – Dnipropetrovsk State Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Gastroenterology Institute of NAMS of Ukraine, Dnipropetrovsk, 2013.

**Key words:** liver cirrhosis, portal hypertension, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, endothelial dysfunction, treatment, prophylaxis of complications.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АК – амінокислоти  
АПД – альбуміновий перитонеальний діаліз  
АТ III – антитромбін III  
БАР - біологічно активні речовини  
ВРВ – варикозне розширення вен  
ГРС - гепаторенальний синдром  
ДЕ – дисфункція ендотелію  
ЕЗВД - ендотелійзалежна вазодилатація  
ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація  
ЕСУАР – екстракорпоральна сорбція з ультрафільтрацією асцитичної рідини  
ЕТ-1 – ендотелін-1  
ЛШК – лінійна швидкість кровотоку  
МФГ – маса функціонуючих гепатоцитів  
ОШК – об'ємна швидкість кровотоку  
ПЕ – печінкова енцефалопатія  
ПГ – портальна гіпертензія  
СІ – серцевий індекс  
УЗД – ультразвукова діагностика  
УІ – ударний індекс  
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка  
ФфВ – фактор фон Віллебранда  
ЦП – цироз печінки  
ЧСС - частота серцевих скорочень  
С<sup>13</sup>-МДТ – С<sup>13</sup>-метиацетиновий дихальний тест  
Leu – лейцин  
Lys – лізин  
MELD - Model of End-Stage Liver Disease  
MMSE – мале дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination)  
P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> – простагландин  
P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub> - простагландину F<sub>2α</sub>  
Phe – фенілаланін  
Trp – триптофан  
Tyr – тирозин  
Val – валін

**СІРЧАК Є.С.**  
**МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА**  
**ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ ЇХ КОРЕКЦІЇ**  
(Автореферат)

Підписано до друку .2013 р.  
Формат 60/84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Друк офсетний. Гарнітура Times New Roman.  
Папір офсетний. Ум-друк акр. 1, .  
Друк ТОВ “Скіф”  
Зам. 184. Тир. 120 прим.