ISSN 2306-4269

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 1 (13) 2016

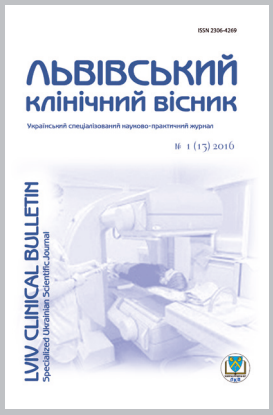
LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014)

SCIENTIA POTENTIA EST
ЛКВ

Львів 2016



Головний редактор
акад. АНВОУ, проф. **Абрагамович О. О.**
(Львів, Україна)

Заступники головного редактора:
член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.**
(Львів, Україна),
акад. АНВОУ, проф. **Кияк Ю. Г.**
(Львів, Україна)

Науковий редактор
проф. **Луцик О. Д.**
(Львів, Україна)

Відповідальний секретар
доц. **Абрагамович У. О.**

Керівник проекту
Стеців Я. Б.

Комерційний директор
Погребняк О. О.

Директор з маркетинґу
Єременко А. О.

Літературний редактор
Дячишин Л. В.

Модератор (IT)
Скакун Ю. Я.

Рекомендовано Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Протокол №1-ВР від 05.02.2016

Засновники:
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №18287-708Р від 11.10.2011
Видане
Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТзОВ «Видавництво «Кирилиця»
79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3
тел./факс: (032) 276-83-28
e-mail: kyrylytsya@gmail.com

Підписано до друку 08.02.2016 р.
Формат 60x84/$_8$. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,6.
Наклад 1000 прим. Зам. №3-27.

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№1 (13) 2016

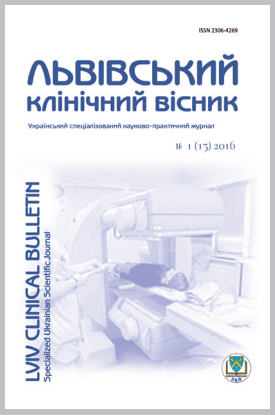
Редакційна колеґія:

проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Дутка Р. Я.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Заремба Є. Х.** (Львів, Україна)
акад. АМНУ, проф. **Зербіно Д. Д.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Зіменковський А. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Ільницький І. Г.** (Львів, Україна)
проф. **Корсантія Б.** (Тбілісі, Грузія)
акад. АНВОУ, проф. **Надашкевич О. Н.** (Львів, Україна)
проф. **Надрага О. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Новак В. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Пшик С. С.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)

Редакційна рада:

д-р. **Абрагамович М.**
(Відень, Австрія)
проф. **Абрагамович М. О.**
(Львів, Україна)
проф. **Барна О. М.**
(Київ, Україна)
проф. **Ганич Т. М.**
(Ужгород, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Гнатейко О. З.**
(Львів, Україна)
проф. **Горбась І. М.**
(Київ, Україна)
проф. **Денесюк В. І.**
(Вінниця, Україна)
проф. **Ельшлєґель Ф.**
(Берлін, Німеччина)
проф. **Жарінов О. Й.**
(Київ, Україна)
проф. **Зінчук О. М.**
(Львів, Україна)
проф. **Іванів Ю. А.**
(Львів, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.**
(Полтава, Україна)
проф. **Кіладзе Н.**
(Тбілісі, Грузія)
акад. АМНУ, проф. **Коркушко О. В.**
(Київ, Україна)
доц. **Лєб Б.**
(Відень, Австрія)
проф. **Максимович В.**
(Вінніпеґ, Канада)
д-р **Саутнер Ю.**
(Відень, Австрія)
проф. **Свінціцький А. С.**
(Київ, Україна)
проф. **Середюк Н. М.**
(Івано-Франківськ, Україна)
проф. **Скляров Є. Я.**
(Львів, Україна)
проф. **Смоляр Н. І.**
(Львів, Україна)
проф. **Станіславчук М. А.**
(Вінниця, Україна)
проф. **Федоров Ю. В.**
(Львів, Україна)
доц. **Цапок А. А.**
(Львів, Україна)
проф. **Чопей І. В.**
(Ужгород, Україна)
проф. **Чоп'як В. В.**
(Львів, Україна)
проф. **Чуклін С. М.**
(Львів, Україна)
проф. **Швед М. І.**
(Тернопіль, Україна)
проф. **Ягенський А. В.**
(Луцьк, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. За вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, відповідає автор. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі загалом або частково статей, ілюстрацій чи інших матеріалів дозволяються тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.



Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrylytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal
№1 (13) 2016

Editor-in-chief
Prof. **O. Abrahamovych**
(Lviv, Ukraine)

Editors:
Prof. **L. Markin**
(Lviv, Ukraine),
Prof. **Y. Kyyak**
(Lviv, Ukraine)

Scientific Editor
Prof. **A. Lutsyk**
(Lviv, Ukraine)

Secretary
Assoc. Prof. **U. Abrahamovych**

Project Manager
Y. Stetsiv

Manager
O. Pogrebnyak

Head of Marketing
A. Yeremenko

Literary Editor
L. Dyachyshyn

Moderator (IT)
Y. Skakun

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N 1 SC since 05.02.2016

Founded by:
Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House "Kyrylytsya"

The certificate of state registration
KB N 18287-708P since 11.10.2011
Issued by the State
Registration Service of Ukraine

Publisher:
LLC "Publishing House "Kyrylytsya"
79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3
Tel./Fax: (032) 276-83-28
e-mail: kyrylytsya@gmail.com

Signed for publishing 08.02.2016. Format 60x84/$_8$. Circulation: 1000 items. Order N 3-27.

Editorial Board:

Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **R. Dutka** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Ilnytskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **B. Korsantia** (Tbilisi, Georgia)
Prof. **O. Nadashkevich** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Nadraga** (Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Novak** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Pshyk** (Lviv, Ukraine)
Prof. **O. Radchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **O. Serhiyenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Zaremba** (Lviv, Ukraine)
Prof. **D. Zerbino** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Zimenkovskyy** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Dr. **M. Abrahamowicz**
(Wien, Austria)
Prof. **M. Abrahamovych**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **O. Barna**
(Kyiv, Ukraine)
Prof. **I. Chopey**
(Uzhgorod, Ukraine)
Prof. **V. Chopyak**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Chooklin**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Denesiuk**
(Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **Y. Fedorov**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Gorbas**
(Kyiv, Ukraine)
Prof. **T. Hanych**
(Uzhgorod, Ukraine)
Prof. **O. Hnateyko**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Ivaniv**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Katerenchuk**
(Poltava, Ukraine)
Prof. **N. Kiladze**
(Tbilisi, Georgia)
Prof. **O. Korkushko**
(Kyiv, Ukraine)
Prim. Doz. Dr. **B. Leeb**
(Wien, Austria)
Prof. **W. Maksymowych**
(Winnipeg, Canada)
Prof. Dr. Dr. h. c. **F. Oelschlegel**
(Berlin, Federal Republic of Germany)
Dr. **J. Sautner**
(Wien, Austria)
Prof. **N. Seredyuk**
(Iv.-Frankivsk, Ukraine)
Prof. **M. Shved**
(Ternopil, Ukraine)
Prof. **E. Sklyarov**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **N. Smoljar**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **M. Stanislavchuk**
(Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **A. Svintsitskyy**
(Kyiv, Ukraine)
Assoc. Prof. **A. Tsapok**
(Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Yagensky**
(Lutsk, Ukraine)
Prof. **O. Zharinov**
(Kyiv, Ukraine)
Prof. **O. Zinchuk**
(Lviv, Ukraine)

The Editorial Board does not always agree with the author of a publication. The author is responsible for the reliability of the facts, personal names and other information used in a publication. Whole or partial republishing and any other reproduction of articles, illustrations or other materials are permitted only on condition of a written consent of an Editorial board with the obligatory reference to the source. All rights are reserved.

ЗМІСТ

6 СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

ОРИҐІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8 **Абрагамович М. О., Ферко М. Р.**
Характеристика стану веґетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму

17 **Варес Я. Е., Кияк С. В.**
Визначення лікувальної тактики і планування атипового видалення безсимптомних та без особливих патологічних змін нижніх ретенованих третіх молярів

22 **Лозинський Р. Ю., Вороняк М. І., Полубень Л. О., Дмитренко І. В., Лозинська М. Р., Виговська Я. І., Масляк З. В.**
Інформативність поєднання молекулярно-ґенетичних і цитоґенетичних методів діаґностики мієлофіброзу

26 **Синенький О. В.**
Рівень 25(OH)D в сироватці крові хворих із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту та його залежність від деяких клінічно вагомих показників

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

31 **Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Абрагамович У. О.**
Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге)

40 **Шимон М. М.**
Еволюція цільового рівня артеріального тиску у хворих на цукровий діабет: аналіз світового досвіду

43 **Абрагамович М. О., Толопко С. Я.**
Сучасний погляд на проблему ураження органів дихання у хворих на цироз печінки: огляд літератури; опис клінічного випадку

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

58 **Свінціцький А. С., Соловйова Г. А., Динник Н. В., Богомаз В. М., Бака О. М.**
Застосування неінвазивних методів верифікації стеатозу та фіброзу печінки для вдосконалення діаґностичного алґоритму у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки

CONTENTS

7 EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

ORIGINAL RESEARCH

8 **Abrahamovych M., Ferko M.**
Charcteristics of the Autonomic Nervous System in Patients with Liver Cirrhosis and its Dependence on the Severity of Portal Hypertension due to the Values of the Heart Rate Variability Parameters

17 **Vares Y., Kyyak S.**
Determining of Treatment Tactic and Planning of Atypical Removal of Asymptomatic and Without Any Pathological Changes Impacted Mandibular Third Molars

22 **Lozynskyy R., Voronyak M., Poluben L., Dmytrenko I., Lozynska M., Vygovska Ya., Maslyak Z.**
Informative Value of Combination of Molecular Genetic and Cytogenetic Diagnostic Methods in Myelofibrosis

26 **Synenkyi O.**
25(OH)D Level in Patients with Polyarticular Form of Rheumatoid Arthritis and its Dependence on Certain Clinically Significant Parameters

VIEW ON THE PROBLEM

31 **Abrahamovych O., Fayura O., Abrahamovych U.**
Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (second notice)

40 **Shymon M.**
Evolution of the Target Blood Pressure in Diabetes: Analysis of International Experience

43 **Abrahamovych M., Tolopko S.**
The Modern View on the Problem of Respiratory Lesions in Patients with Liver Cirrhosis: Review of the Literature; Clinical Case Description

LITERATURE REVIEW

58 **Svintsitskyy A., Solovyova G., Dynnyk N., Bogomaz V., Baka O.**
Improvement of Diagnostic Algorithm in Patients With Alcoholic Fatty Liver Disease by Using Non-invasive Methods of Verification of Liver Steatosis and Fibrosis

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеґи!

У 13-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння можливості клініцистів різних фахів обмінюватися інформацією, що допоможе інтеґрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Ориґінальні дослідження» опублікована праця М. О. Абрагамович і М. Р. Ферко, в якій наведено характеристику стану веґетативної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму у 240 хворих на цироз печінки, з'ясовано її залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії. Дослідження дало змогу виявити, що зростання веґетативної дисфункції з переходом реґуляції на місцеві (гуморально-метаболічні) рівні пропорційно залежить від ступеня важкості портальної гіпертензії у хворих, що підтверджує роль веґетативної нервової системи в патоґенезі виникнення портальної гіпертензії, а також може слугувати надійним допоміжним діаґностичним критерієм виявлення портальної гіпертензії та одним із «маркерів» визначення ступенів її важкості.

Опубліковано результати дослідження Я. Е. Вареса та С. В. Кияк, за якими в клінічну практику впроваджено комп'ютерну проґраму Xray analyzer, що допомогло обґрунтувати в конкретному клінічному випадку правильну тактику стосовно безсимптомного та без особливих патолоґічних змін ретенованого нижнього третього моляра, а також планування операції атипового його видалення, і, як наслідок, значно спростити операційний процес, зменшити кількість можливих інтра- і післяопераційних ускладнень.

Колектив дослідників, очолюваний Р. Ю. Лозинським, вивчав інформативність молекулярно-ґенетичних і цитоґенетичних клональних маркерів мієлофіброзу, а також їх поєднання для діаґностики та проґнозування перебігу цього захворювання. Доведено, що одночасне проведення цитоґенетичного аналізу та визначення мутації JAK2V167F підвищує відсоток підтвердження клональності патолоґічного процесу за наявності мієлофіброзу (до 73,0 % хворих проти 38,2–59,5 % за умови використання лише одного методу).

Дослідженню рівня 25(OH)D в сироватці крові 93 пацієнтів із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту та його залежності від деяких клінічно вагомих показників присвячена праця О. В. Синенького. З'ясовано, що в більшості з них рівень вітаміну D знижений, він достовірно корелює з показниками DAS-28, а його середній рівень у сироватці крові достовірно нижчий у хворих із максимальним ступенем активності, порівняно з тими, у кого хвороба має мінімальну активність.

У рубриці «Погляд на проблему» представлені результати дослідження О. О. Абрагамовича, О. П. Фаюри та У. О. Абрагамович, присвяченого систематизації теоретичних і практичних знань про коморбідні захворювання, на основі чого створено класифікацію з поділом на рубрики, залежно від їх кількості, причин виникнення, клінічного варіанта уражень, взаємозв'язку між захворюваннями з виділенням синтропічних, походження, наявності морфолоґічних змін, залучення в процес орґанів і систем, черговості виникнення, симптоматичної домінантності, наявності ускладнень. Окремо, залежно від особливостей, рубрифіковано ускладнення.

У статті М. М. Шимона подані результати міжнародних досліджень, новітні рекомендації стосовно цільового рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску у хворих на цукровий діабет.

М. О. Абрагамович і С. Я. Толопко опублікували результати аналізу сучасної літератури щодо проблеми ураження орґанів дихання у хворих на цироз печінки. Як випливає з аналізу, підвищення портального тиску є сиґналом, що запускає молекулярні механізми виникнення патолоґічної гемодинаміки та порушення реґуляції легеневого кровоплину, чому сприяє також змінена чутливість гладеньком'язових клітин судин до ендо- та екзоґенних вазоактивних впливів. Такими вазопульмональними ускладненнями цирозу печінки вважають портопульмональну гіпертензію та гепатопульмональний синдром, що мають зовсім різні патофізіолоґічні механізми виникнення, клінічні ознаки, особливості діаґностики та лікування. Описано клінічний випадок хворого з гепатопульмональним синдромом.

У рубриці «Огляд літератури» опублікована праця колективу вчених, очолюваного А. С. Свінціцьким, присвячена вивченню актуальних наукових досліджень практики застосування неінвазивних методів оцінювання стеатозу та фіброзу печінки за наявності неалкогольної жирової хвороби печінки.

До друку приймаються праці українською, російською, анґлійською, німецькою мовами. Наклад часопису дасть змогу донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо до участі в нашому проекті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної праці
головний редактор часопису
професор **Орест Абрагамович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 13th issue of "Lviv Clinical Bulletin" we continue to implement our plan, that provides promoting opportunities of the clinicians of different specialties to exchange information, that will help to integrate their efforts to solve actual, often interdisciplinary, problems of the modern medicine.

In the section "Original research" was published the work of M. Abrahamovych and M. Ferko, where are described the characteristics of the autonomic nervous system state on the heart rate variability indices in 240 patients with liver cirrhosis, was found its dependence on the severity of portal hypertension. The study made it possible to detect, that the growth of autonomic dysfunction with the transition of the regulation to the topical (humoral-metabolic) levels proportionally depends on the severity of portal hypertension in patients, confirming the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis of portal hypertension occurrence and also can serve as reliable auxiliary diagnostic criterion of portal hypertension detection and one of the "markers" of determining the degree of its severity.

Were published the results of the study of Y. Vares and S. Kyyak, who made it possible to implement the computer program "Xray analyzer", which helped to justify in a particular clinical case the right tactics in patients with asymptomatic and without any pathological changes impacted mandibular third molars into clinical practice, and also planning the operation of its atypical removing, and as a result, significantly simplified the operating process and reduced the number of possible intra- and postoperative complications.

The team of the researchers, headed by R. Lozynskyy, studied the informative value of molecular genetic and cytogenetic clonal markers in myelofibrosis, and their combination for the diagnosis and prognosis of the disease. It was proved, that the simultaneous conducting of cytogenetic analysis and determining the mutation of *JAK2*V167F increases the rate of confirmation of pathological process clonality in the presence of myelofibrosis (up to 73.0 % of patients vs. 38.2-59.5 %), when using only one method.

The work of O. Synenkyi is devoted to the study of 25(OH)D level in the serum of 93 patients with polyarticular form of rheumatoid arthritis and its dependence on certain clinically significant indices. It was found, that in most cases the level of vitamin D was decreased, also it significantly correlated with the indices of DAS-28 and its average level in serum was significantly lower in patients with the highest level of activity, compared to those with the minimal activity of the disease.

In the section "Approach to the problem" there are the results of research of O. Abrahamovych, O. Fayura and U. Abrahamovych, devoted to the systematization of the theoretical and practical knowledges on comorbid diseases, based on which was created the classification with allotment into the categories, depending on their amount, causes, clinical variant of the lesions, the relationships between the diseases with determining the syntropic ones, origin, presence of morphological changes, involvement organs and systems into the process, order of the appearance of the diseases, symptomatic dominance, presence of complications. Separately, depending on the features, the complications were classified.

In the article of M. Shymon were presented the results of the international studies, current recommendations for target levels of systolic and diastolic blood pressure in patients with diabetes.

M. Abrahamovych and S. Tolopko published the analysis of recent literature on the problem of respiratory lesions in patients with liver cirrhosis, which argues, that increased portal pressure is a signal, which starts the molecular mechanisms of abnormal hemodynamic and pulmonary dysregulation flow appearance, aided also by the change of the smooth muscle cells of blood vessels sensitivity to endogenous and exogenous vasoactive effects. These complications of cirrhosis today believe to be portopulmonal hypertension and hepatopulmonal syndrome, which have quite different pathophysiological mechanisms of origin, clinical symptoms, features of the diagnosis and appropriate treatment. In the article there is a description of the clinical case of the patient with hepatopulmonal syndrome.

In the section "Literature review" is published the work of the team of scientists, headed by A. Svintsitskyy, devoted to the study of the actual scientific research of using non-invasive methods for assessing liver fibrosis and steatosis in the presence of nonalcoholic fatty liver disease in practice.

Accepted for printing are works in Ukrainian, Russian, English, German. The circulation of the journal will make possible to convey the information to all who need it.

We invite everyone to participate in our project. Looking forward to seeing Your works on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

With best wishes for the successful work
editor-in-chief of the journal
professor **Orest Abrahamovych**

УДК 616.36–004+[616.12–008.331.1–02:616.36]–02:616.833]–07

М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Характеристика стану веґетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму

Вступ. Проблема поширення цирозу печінки (ЦП), зростання захворюваності серед молодого працездатного населення, а також визнання його найчастішою причиною летальності серед непухлинних захворювань орґанів травлення є однією з найскладніших у сучасній ґастроентерології [3, 6–8, 12–14]. ЦП супроводжується ураженням усіх орґанів і систем, у тому числі й веґетативної нервової системи (ВНС), що значно пришвидшує неґативний проґноз через участь у патоґенезі провідного синдрому портальної гіпертензії (ПГ), який є основною причиною смерті гепатолоґічних хворих [1, 5, 11]. Чотирирічна смертність у хворих із веґетативними порушеннями становить 30,0 % порівняно з 6,0 % серед хворих із ураженням печінки та нормальною функцією ВНС. Поширеність веґетативної дисфункції у хворих із вірусним гепатитом В становить 85,0 %, алкоґольною хворобою печінки – 72,0 %, первинним біліарним цирозом – 71,0 %, вірусним гепатитом С – 58,0 %, первинним склерозувальним холанґітом – 46,0 % [1, 5].

У основі патоґенезу веґетативної дисфункції – порушення інтеґративної діяльності надсеґментарних веґетативних структур (лімбіко-ретикулярного комплексу), внаслідок чого виникає дезінтеґрація веґетативних, емоційних, сенсомоторних, ендокринно-вісцеральних співвідношень, а також циклу сон – активність [1, 4]. Щодо патоґенезу дисфункції ВНС у хворих на ЦП з ПГ існує декілька гіпотез, проте інформація часто є фраґментарною, суперечливою і ґрунтується на невеликій кількості клінічного матеріалу [1, 4, 5].

Згідно з алґоритмом проведення експериментальних і клінічних досліджень, рекомендованим А. М. Вейном [5], оцінюючи стан ВНС, потрібно насамперед дослідити її функціональний стан за результатами функціонально-динамічних тестів: тонусу, веґетативної реактивності та веґетативного забезпечення діяльності орґанізму, з яких перших два характеризують гомеостатичні можливості орґанізму, а останній – адаптивні.

Найбільш інформативним неінвазивним методом кількісної оцінки ВНС є вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) – змін інтервалів часу між серцевими скороченнями нормального синусового ритму серця [1, 2, 4, 5]. Зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) зумовлені веґетативними впливами (симпатичними та парасимпатичними) на синусовий вузол серця. Аналіз ВСР є одним із методів оцінювання стану механізмів реґуляції фізіолоґічних функцій в орґанізмі людини, а саме – ступеня адаптації орґанізму та напруження реґуляційних систем, симпатико-парасимпатичного балансу, стану системи нервової реґуляції серця, і ґрунтується на точному вимірюванні об’єктивних показників [1, 2, 4, 5].

Незважаючи на високу поширеність дисфункцій ВНС серед хворих на ЦП, стан ВНС та його залежність від ступеня важкості ПГ вивчений недостатньо.

Мета дослідження. Охарактеризувати стан веґетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та з’ясувати його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму.

Матеріали й методи дослідження. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 240 пацієнтів дослідної ґрупи (ДҐ) із різним ступенем важкості ПГ [65 жінок (27,1 %) і 175 чоловіків (72,9 %) віком від 21 до 78 років згідно з другою класифікацію ВООЗ:

 © Абрагамович М. О., Ферко М. Р., 2016

18–29 років (молодий вік) – 14 осіб (5,8 %), 30–44 роки (зрілий) – 69 (28,8 %), 45–59 років (середній) – 129 (53,7 %), 60–74 роки (похилий) – 27 (11,3 %) та 75–89 років (старечий) – 1 (0,4 %), середній вік (48,4 ± 0,8 року), що свідчить про ураження осіб найбільш працездатної катеґорії населення; за соціальним станом інвалід 1-ї ґрупи – 4 (1,7 %), інвалід 2-ї ґрупи – 12 (5,0 %), інвалід 3-ї ґрупи – 28 (11,7 %), робітник – 38 (15,8 %), службовець – 15 (6,2 %), не працює – 126 (52,5 %), пенсіонер – 17 (7,1 %); середня тривалість захворювання – (4,2 ± 0,2 року)] та 40 практично здорових осіб [27 жінок (67,5 %) і 13 чоловіків (32,5 %) віком 19–51 рік (середній вік 22,9 ± 0,9 року)], з яких сформовано контрольну ґрупу (КҐ). Пацієнти перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у Львівському обласному гепатолоґічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та ґастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Пацієнти, рандомізовані в дослідження, підписали інформовану згоду.

Патолоґічний процес у печінці хворих на ЦП був різного ґенезу. У більшості з них (у 164 хворих – 68,4 %) була одна причина виникнення ЦП: у 142 (59,2 %) – алкоголь, у 16 (6,7 %) – вірус гепатиту С, у 6 (2,5 %) – вірус гепатиту В. Ґенетично зумовлений ЦП на ґрунті хвороби Вільсона – Коновалова та гемохроматозу виявлено у 2 пацієнтів (0,8 %). У 70 хворих (29,2 %) діаґностовано ураження печінки змішаного ґенезу: у 6 (2,5 %) – комбіновані (наприклад, вірус гепатиту В і С), у 64 (26,7 %) – поєднані (наприклад, етанол і вірус гепатиту В) ураження. Первинний біліарний ЦП зафіксовано у 2 пацієнтів (0,8 %), криптоґенний – у 2 (0,8 %).

Усім хворим проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження орґанів та систем відповідно до вимог сучасної медицини (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.), а також удосконалене нами ультразвукове доплеро-флоуметричне обстеження (УЗДФМО) судин черевної порожнини діаґностичним приладом «Acuson computed sonography 128 XP/10 ART» з мультичастотними датчиками з частотою С – 3,5, L – 7–10 і V – 4 МГц за запатентованою нами методикою [9]. Ця методика передбачає отримання інформації про такі показники: аномальний (гепатофуґальний) потік кровоплину у ворітній вені (ВВ) та селезінковій вені (СВ) (у нормі гепатопетальний потік кровоплину), реканалізація пупкової вени (РПВ) (у нормі не спостерігається), асцит (у нормі не спостерігається), спленомеґалія (у нормі не спостерігається); діаметр ВВ (у нормі ≤1,3 см), печінкової артерії (ПА) (у нормі ≤0,5 см), СВ та селезінкової артерії (СА) (у нормі ≤0,7 і ≤0,5 см відповідно); лінійна швидкість кровоплину в реканалізованій пупковій вені (ЛШКРПВ) (у нормі не спостерігається), лінійна швидкість кровоплину у ворітній вені (ЛШКВВ) (у нормі ≥15,0 см/с), максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії (МСШКПА) (у нормі ≤40,0 см/с), кінцева діастолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії (КДШКПА) (у нормі ≤17,0 см/с), лінійна швидкість кровоплину в селезінковій вені (ЛШКСВ) (у нормі ≥20,0 см/с), максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії (МСШКСА) (у нормі ≤50,0 см/с), кінцева діастолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії (КДШКСА) (у нормі ≤20,0 см/с); об'ємна швидкість кровоплину в реканалізованій пупковій вені (ОШКРПВ) (у нормі не спостерігається), об'ємна швидкість кровоплину у ворітній вені (ОШКВВ) (у нормі ≥1150,0 мл/хв), об'ємна швидкість кровоплину в печінковій артерії (ОШКПА) (у нормі ≤300,0 мл/хв), об'ємна швидкість кровоплину в селезінковій вені (ОШКСВ) та об'ємна швидкість кровоплину в селезінковій артерії (ОШКСА) (у нормі ≤300,0 і 450,0 мл/хв відповідно), індекс застою портальної системи (ІЗПС) (у нормі ≤0,05), ворітно-селезінковий венозний індекс (ВСВІ) (у нормі ≥3,5), печінково-селезінковий артеріальний індекс (ПСАІ) (у нормі ≤50,0 %), індекс резистентності печінкової артерії (ІРПА) (у нормі ≤0,61), індекс резистентності селезінкової артерії (ІРСА) (у нормі ≤0,61) та індекс неґативного об'ємного кровоплину (ІНОК) (у нормі не спостерігається).

На підставі цих показників методом ґрадації та підсумовування визначаємо коефіцієнт ПГ (КПГ), за яким діаґностуємо ступінь важкості ПГ та можемо проґнозувати тривалість життя пацієнта: I ступінь важкості – КПГ від 2–9 балів, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 45,0 % та 10 років – 25,0 % хворих; II ступінь важкості – КПГ від 10–25 балів, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 20,0 % та 10 років – 7,0 % хворих; III ступінь важкості – КПГ від 26–41 бала, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 16,0 % та 10 років – жодного.

Згідно з результатами неінвазивного УЗДФМО судин черевної порожнини та з'ясування ступеня важкості ПГ, усіх хворих стратифіковано на три ґрупи: до першої (ПГ I ступеня) увійшли 122 особи [33 жінки (27,0 %) і 89 чоловіків (73,0 %)] віком 21–78 років (середній вік 46,4 ± 1,0 року), до другої (ПГ II ступеня) – 57 хворих [14 жінок (24,6 %) і 43 чоловіки (75,4 %)] віком 27–66 років (середній вік 48,2 ± 1,3 року), до третьої (ПГ III ступеня) – 61 пацієнт [18 жінок (29,5 %) і 43 чоловіки (70,5 %)] віком 29–73 роки (середній вік 50,2 ± 1,3 року).

Стан ВНС досліджували за запатентованою нами методикою [10], у якій передбачена комплексна оцінка показників неінвазивного обстеження ВСР. Показник ЧСС дає змогу охарактеризувати баланс між тонусом симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС, оскільки зміна серцевого ритму – універсальна реакція орґанізму на різні подразники внутрішнього або зовнішнього середовища. Показники часового аналізу [R-R інтервалів нормального синусового ритму

або, як їх ще позначають, N-N інтервалів (Normal to Normal) – мінімальної (N-N min) та максимальної (N-N max) тривалості] характеризують кінцеві результати реґуляційних впливів на синусовий ритм симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС. Показник середньої тривалості N-N інтервалів [MNN (mean N-N intervals)] дає змогу оцінити загальний веґетативний тонус. Стандартний інтеґральний показник [SDNN (standart deviation of the N-N interval)] використовується для оцінки симпатичного, парасимпатичного та нейрогуморального рівнів реґуляції у веґетативному гомеостазі. Показник стандартного відхилення середніх N-N-інтервалів [RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive N-N interval)], згідно зі стандартами Робочої ґрупи Європейського товариства кардіоґії і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіоґії, характеризує стан парасимпатичної нервової системи (ПСНС). Показник, що відображає відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс [pNN50 % (percent of consecutive NN intervals with difference more then 50 mc between)], використовується також для оцінки ПСНС та коефіцієнта варіації [CV % (procent of variation coefficient)], що визначається як середнє квадратичне відхилення динамічного ряду та є одним із основних показників ВСР, який оцінює баланс між симпатичними, парасимпатичними та нейрогуморальними впливами на орґанізм.

Показники спектрального аналізу дають змогу виявити періодичні складові в коливаннях серцевого ритму й визначити кількісний внесок кожного відділу ВНС у його динаміку, характеризуючи структуру спектра в діапазоні визначених частот, що не є взаємозамінними, тобто вважаються більш адекватними для оцінювання тонусу симпатичної нервової системи (СНС) і ПСНС за коротший інтервал часу, ніж показники часового аналізу, та визначають переважаючий рівень реґуляції орґанізму. (Показник загальної спектральної потужності [TP (total power)] відображає сумарну активність веґетативного впливу на серцевий ритм. Показник дуже низькочастотних коливань [VLF (very low frequency)] характеризує діапазон коливання ЧСС, зумовленого гуморальними чинниками, й стосується процесів термореґуляції.

Передбачено оцінку показника впливу нейрогуморальних чинників на орґанізм у відсотковому відношенні [VLF % (percent of very low frequency)], показника низькочастотних коливань [LF (low frequency)], потужність якого залежить від активності механізму підтримання барорефлексу та впливу СНС, що переважає, показника низькочастотних коливань у структурі загального спектра [LF % (percent of low frequency)], який відображає гіперактивність СНС, показника високочастотних коливань [HF (high frequency)], асоційованих із фазами дихання й активністю ПСНС, показника [HF % (percent of high frequency)], який відображає відсоткове значення високочастотних коливань у загальній потужності, а також симпатовагального індексу (LF/HF), який свідчить про співвідношення або баланс симпатичних і парасимпатичних впливів на ритм серця.

Аналіз ВСР ґрунтувався на оцінці тривалості інтервалів R-R на електрокардіоґрамі у відведеннях I, II та AVF послідовних циклів серцевих скорочень упродовж 5 хв у положенні лежачи (проба до навантаження) та впродовж 6 хв у положенні стоячи (проба після навантаження) на комп'ютерному електрокардіоґрафі «Полі-Спектр» із проґрамним забезпеченням («Нейрософт», м. Іваново, Росія) відповідно до стандартів Робочої ґрупи Європейського товариства кардіоґії і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіоґії [15].

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в проґрамі Excel і Statistica 6.0 з використанням описової статистики, критерію В. Левена для перевірки рівностей ґенеральних дисперсій. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом використовували t-критерій Стьюдента, двох відносних величин – z-критерій і метод порівняння двох часток. Силу зв'язку між змінними визначали за коефіцієнтом кореляції К. Пірсона (r). Отримані результати представляли у вигляді M (м), n – кількість обстежених пацієнтів у ґрупі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$, $p < 0,01$ та $p < 0,001$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до поставленої мети вивчено стан ВНС за показниками дослідження ВСР у хворих на ЦП та з'ясовано його залежність від ступеня важкості ПГ, зокрема, проаналізовано ЧСС, що дає змогу охарактеризувати баланс між тонусом симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС (табл. 1).

Таблиця 1

Показники частоти серцевих скорочень у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії у пробі до та після навантаження

№ з/п	Назва показника, одиниці виміру	Показник у осіб КҐ; M ± м; n = 40	Показник у хворих ДҐ; M ± м; n = 240	Ступені важкості ПГ у хворих ДҐ			Достовірність							Кореляція, p
				ПГ I ступеня; M ± м; n = 122	ПГ II ступеня; M ± м; n = 57	ПГ III ступеня; M ± м; n = 61	p КҐ – ЦП	p КҐ – ПГ I ступеня	p КҐ – ПГ II ступеня	p КҐ – ПГ III ступеня	p ПГ I–II ступеня	p ПГ I–III ступеня	p ПГ II–III ступеня	
1	ЧСС, до навантаження, уд./хв	74,8 ± 1,6	81,4 ± 1,0	76,2 ± 1,3	81,3 ± 1,7	91,7 ± 1,8	$p <$ 0,001	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$r = 0,41$; $p <$ 0,001
2	ЧСС, після навантаження, уд./хв	94,2 ± 1,6	96,9 ± 1,2	93,6 ± 1,7	94,5 ± 2,1	105,7 ± 2,1	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p <$ 0,001	$p <$ 0,001	$r = 0,26$; $p <$ 0,001

Як бачимо з табл. 1, ЧСС у хворих на ЦП у ДҐ в пробі до ($p < 0,001$) та після ($p < 0,05$) навантаження статистично достовірно збільшувалася порівняно з КҐ.

Найбільшу ЧСС у пробі до та після навантаження верифіковано у хворих з ПГ III ступеня важкості – достовірно частіше, ніж у пацієнтів з ПГ I та II ступеня, різниця між якими також була статистично значущою ($p < 0,05$). Між ступенем важкості ПГ у хворих на ЦП та показником ЧСС у пробі до та після навантаження виявлено прямі кореляційні зв'язки середньої сили [($r = 0,41$; $p < 0,001$) і ($r = 0,26$; $p < 0,001$)] відповідно, на основі чого можна стверджувати, що ЧСС достовірно збільшувалася у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ і що вплив СНС переважає над ПСНС із декомпенсацією ЦП, індукованого ПГ.

Під час вивчення стану ВНС у хворих на ЦП та його залежності від ступеня важкості ПГ оцінено показники часового аналізу ВСР у пробі до і після навантаження (табл. 2).

Таблиця 2

Показники часового аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії в пробі до і після навантаження

№ з/п	Назви показників часового аналізу, одиниці виміру		Показник у осіб КҐ; M ± м; $n = 40$	Показник у хворих ДҐ; M ± м; $n = 240$	Ступені важкості ПГ у хворих ДҐ			Достовірність							Кореляція, p
					ПГ I ступеня; M ± м; $n = 122$	ПГ II ступеня; M ± м; $n = 57$	ПГ III ступеня; M ± м; $n = 61$	p КҐ – ЦП	p КҐ – ПГ I ступеня	p КҐ – ПГ II ступеня	p КҐ – ПГ III ступеня	p ПГ I–II ступеня	p ПГ I–III ступеня	p ПГ II–III ступеня	
1	N-N min, мс	До навантаження	673,6 ± 12,9	700,1 ± 8,0	740,4 ± 10,9	684,4 ± 17,3	634,1 ± 11,2	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$r = -0,34$; $p < 0,001$
		Після навантаження	538,2 ± 11,5	560,9 ± 8,1	573,6 ± 12,2	573,1 ± 16,2	524,0 ± 13,1	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$r = -0,14$; $p < 0,05$
2	N-N max, мс	До навантаження	982,9 ± 20,5	836,2 ± 11,1	898,6 ± 15,0	840,6 ± 21,2	707,2 ± 15,1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,44$; $p < 0,001$
		Після навантаження	864,6 ± 40,3	751,5 ± 17,3	831,4 ± 29,7	722,9 ± 20,8	618,4 ± 15,7	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,33$; $p < 0,001$
3	MNN, мс	До навантаження	816,1 ± 17,1	771,5 ± 7,7	825,4 ± 14,0	762,6 ± 18,3	672,0 ± 13,5	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,40$; $p < 0,001$
		Після навантаження	644,6 ± 11,3	639,4 ± 8,1	663,8 ± 11,6	648,9 ± 17,7	580,9 ± 12,0	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,25$; $p < 0,001$
4	SDNN, мс	До навантаження	52,1 ± 2,6	21,5 ± 0,7	25,6 ± 0,8	22,4 ± 1,3	12,5 ± 0,9	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,51$; $p < 0,001$
		Після навантаження	46,1 ± 2,9	31,1 ± 3,7	33,6 ± 3,3	33,5 ± 9,7	23,9 ± 9,2	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	-
5	RMSSD, мс	До навантаження	41,5 ± 2,8	14,2 ± 0,6	17,7 ± 0,9	14,8 ± 1,4	6,6 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,45$; $p < 0,001$
		Після навантаження	24,7 ± 4,2	16,1 ± 2,6	24,4 ± 4,9	9,4 ± 1,1	5,7 ± 0,7	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$r = -0,20$; $p < 0,01$
6	pNN50, %	До навантаження	20,2 ± 2,5	1,8 ± 0,3	2,8 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,2 ± 0,1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,28$; $p < 0,001$
		Після навантаження	3,1 ± 0,6	1,3 ± 0,3	1,8 ± 0,4	1,3 ± 0,6	0,4 ± 0,3	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$r = -0,14$; $p < 0,05$
7	CV, %	До навантаження	6,4 ± 0,3	2,7 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,1	1,8 ± 0,1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,50$; $p < 0,001$
		Після навантаження	7,1 ± 0,4	4,0 ± 0,3	5,0 ± 0,5	3,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = -0,25$; $p < 0,001$

Проаналізувавши результати, подані в табл. 2, можемо стверджувати, що під час реєстрації ВСР до і після навантаження всі показники часового аналізу (N-N min, N-N max, MNN, SDNN, RMSSD pNN50 %, CV %) у хворих на ЦП ($p < 0,05$) були достовірно нижчими, ніж у здорових осіб, що свідчить про зменшення сумарної активності веґетативного впливу на серцевий ритм через зниження симпатичних і парасимпатичних впливів, а також гуморального компонента.

Так, показники N-N min та N-N max у пробі до та після навантаження статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись у всіх ґрупах обстежених пацієнтів із різним ступенем важкості ПГ. Між значеннями показників N-N min, N-N max і ступенем важкості ПГ в пробі до та після навантаження виявлено середньої сили й слабкі обернені кореляційні зв'язки [($r = –0,34$; $p < 0,001$), ($r = –0,14$; $p < 0,05$), ($r = –0,44$; $p < 0,001$), ($r = –0,33$; $p < 0,001$)] відповідно, які свідчать про пропорційне зниження показників N-N min, N-N max у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ, на основі яких можна припустити зміщення веґетативного балансу у пацієнтів із ПГ в бік симпатикотонії.

Оцінюючи загальний веґетативний тонус за показником MNN, ми виявили, що його величина в пробі до навантаження у хворих із ПГ I ступеня була статистично достовірно більша порівняно з ПГ II ($p < 0,01$) та ПГ III ступенів важкості ($p < 0,001$); різниця між останніми також досягала достовірності ($p < 0,001$). Між значенням показника MNN і ступенем важкості ПГ під час запису до та після навантаження виявлено обернені кореляційні

зв'язки середньої сили [(r = –0,40; $p < 0,001$) та (r = –0,25; $p < 0,001$)] відповідно, тобто наростання ступеня важкості ПГ супроводжується зменшенням показника MNN та наростанням дисбалансу ВНС.

Значення показника SDNN у пробі до навантаження також достовірно знижувалося у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ: різниця між усіма ґрупами хворих з різним ступенем важкості ПГ була статистично значущою, зокрема, між ПГ I–II ступеня ($p < 0,05$), між ПГ I–ПГ III ступеня ($p < 0,001$) та між ПГ II–ПГ III ступеня ($p < 0,001$). Під час реєстрації ВСР у пробі після навантаження виявлено помірну тенденцію до зменшення показника SDNN у відповідь на наростанням ступеня важкості ПГ, але достовірної різниці між ґрупами пацієнтів не зафіксовано ($p > 0,05$). Між значенням показника SDNN у пробі до навантаження та ступенем важкості ПГ виявлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = –0,51$; $p < 0,001$) та жодного взаємозв'язку в пробі після навантаження, на основі чого можна припустити наявність дисбалансу ВНС, зокрема, можливе зміщення веґетативного балансу в бік симпатикотонії.

Під час реєстрації ВСР у пробах до та після навантаження значення показника RMSSD було достовірно більшим у хворих з ПГ I ступеня порівняно з хворими з ПГ II ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) та III ступенів важкості ($p < 0,001$ і $p < 0,001$); різниця між останніми також була значущою ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно). Між RMSSD і ступенем важкості ПГ у пробах до та після навантаження верифіковано обернені кореляційні зв'язки середньої сили та слабкі [($r = –0,45$; $p < 0,001$) і ($r = –0,20$; $p < 0,01$)], які свідчать, що з наростанням важкості ПГ знижується показник RMSSD, на основі чого можна стверджувати про компенсаторне виникнення гіпертонусу СНС та зменшення впливу ПСНС.

Показник pNN50 % також достовірно знижувався з наростанням ступеня важкості ПГ у хворих на ЦП, зокрема, під час реєстрації ВСР у пробах до та після навантаження: у пацієнтів з ПГ I ступеня був достовірно більшим від цього ж показника у хворих із ПГ II і III ступенів важкості ($p < 0,01$ і $p > 0,05$; $p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно), різниця між якими також була статистично вірогідною (p < 0,001 і p > 0,05). Між показником pNN50 % і ступенем важкості ПГ у пробах до та після навантаження верифіковано середньої сили й слабкі обернені кореляційні зв'язки [($r = –0,28$; $p < 0,001$), ($r = –0,14$; $p < 0,05$)] відповідно, які підтверджують порушення веґетативного балансу зі зменшенням активності ПСНС.

Різниця між значеннями показника CV %, за яким ми оцінювали баланс між симпатичними, парасимпатичними та нейрогуморальними впливами на орґанізм обстежених осіб із різними ступенями важкості ПГ, також була статистично достовірною ($p < 0,05$) у пробі як до, так і після навантаження, з найвищим значенням у осіб із ПГ I ступеня (3,0 ± 0,1 % та 5,0 ± 0,5 % відповідно). Між ступенем важкості ПГ та CV % у пробах до і після навантаження були обернено пропорційні кореляційні зв'язки середньої сили [($r = –0,50$; $p < 0,001$) і ($r = –0,25$; $p < 0,001$) відповідно]. Звідси можна зробити висновок, що з наростанням ступеня важкості ПГ значення показника CV % інтенсивно зменшується, що є ознакою переходу орґанізму на найнижчий місцевий нейрогуморальний рівень реґуляції.

Отже, під час реєстрації ВСР до і після навантаження показники часового аналізу (N-N min, N-N max, MNN, SDNN, RMSSD pNN50 %, CV %) достовірно знижувалися у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ, що свідчить про веґетативний дисбаланс із гіперактивністю СНС та переходом на найнижчий нейрогуморальний рівень реґуляції у хворих із ПГ.

На основі вивчення стану ВНС у хворих на ЦП та його залежності від ступеня важкості ПГ оцінено також показники спектрального аналізу ВСР у пробах до і після навантаження, які дають змогу виявити періодичні складові в коливаннях серцевого ритму й визначити кількісний внесок кожного відділу ВНС у його динаміку, тобто переважаючий рівень реґуляції орґанізму (табл. 3).

За результатами обчислень (табл. 3) можна стверджувати, що у хворих ДҐ всі показники спектрального аналізу ВСР статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від показників КҐ. Так, у пацієнтів ДҐ показник TP у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження був достовірно меншим, ніж у КҐ. Значення спектрального показника VLF у пробі до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження у хворих на ЦП також було достовірно меншим порівняно з практично здоровими особами. Дослідження показника VLF % показало, що у пацієнтів ДҐ його значення було достовірно більшим порівняно з КҐ у пробі як до ($p < 0,001$), так і після ($p < 0,001$) навантаження, що свідчить про зниження участі центральних механізмів ВНС із переходом на найнижчий – гуморально-метаболічний – рівень реґуляції орґанізму.

Характеризуючи показник низькочастотних коливань LF у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження, можна констатувати, що у хворих ДҐ його значення було значно меншим, ніж у КҐ. Визначено, що величина низькочастотних коливань у структурі загального спектра LF % у хворих ДҐ, зокрема, у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження, була достовірно меншою, ніж у осіб КҐ. Показники високочастотних коливань HF у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження у хворих на ЦП були значно меншими, ніж у практично здорових волонтерів. Показник HF % у хворих ДҐ у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,05$) навантаження також був достовірно меншим порівняно з показниками в осіб КҐ ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно). За результатами вивчення індексу LF/HF з'ясовано, що у хворих ДҐ його значення в пробі до ($p < 0,001$) та після ($p < 0,05$) навантаження було статистично достовірно більшим, ніж у осіб КҐ.

Таблиця 3

Показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії у пробі до і після навантаження

№ з/п	Назви показників спектрального аналізу, одиниці виміру		Показник у осіб КҐ; M ± м; *n* = 40	Показник у хворих ДҐ; M ± м; *n* = 240	Ступені важкості ПГ у хворих ДҐ			Достовірність							Кореляція, *p*
					ПГ I ступеня; M ± м; *n* = 48	ПГ II ступеня; M ± м; *n* = 57	ПГ III ступеня; M ± м; *n* = 61	*p* КҐ – ЦП	*p* КҐ– ПГ I ступеня	*p* КҐ – ПГ II ступеня	*p* КҐ – ПГ III ступеня	*p* ПГ I–II ступеня	*p* ПГ I–III ступеня	*p* ПГ II–III ступеня	
1	TP, мс²/Гц	До навантаження	3335,9 ± 319,4	760,7 ± 55,5	1008,5 ± 90,4	720,4 ± 81,8	302,9 ± 62,5	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,01	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*r* = - 0,34; *p* < 0,001
		Після навантаження	2804,2 ± 309,7	663,3 ± 45,1	769,0 ± 59,4	737,3 ± 101,5	382,7 ± 82,9	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0,001	*p* < 0,01	*r* = - 0,23; *p* < 0,001
2	VLF, мс²/Гц	До навантаження	1217,6 ± 122,6	348,8 ± 17,7	418,1 ± 23,5	382,9 ± 38,1	178,1 ± 27,8	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*r* = - 0,35; *p* < 0,001
		Після навантаження	1158,2 ± 162,3	390,3 ± 24,7	438,4 ± 30,4	449,5 ± 58,9	238,7 ± 47,5	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0,001	*p* < 0,01	*r* = - 0,20; *p* < 0,01
3	VLF, %	До навантаження	38,0 ± 2,0	58,4 ± 1,2	51,9 ± 1,7	59,5 ± 2,3	70,6 ± 1,8	*p* < 0,001	*p* < 0,05	*p* < 0,01	*p* < 0,001	*p* < 0,01	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*r* = 0,41; *p* < 0,001
		Після навантаження	41,6 ± 2,4	68,1 ± 1,2	65,3 ± 1,6	67,4 ± 2,4	74,1 ± 2,3	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0,01	*p* < 0,05	*r* = 0,21; *p* < 0,01
4	LF, мс²/Гц	До навантаження	1136,4 ± 163,4	206,3 ± 16,9	281,2 ± 27,2	190,4 ± 27,6	71,5 ± 17,9	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,05	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*r* = - 0,34; *p* < 0,001
		Після навантаження	1150,2 ± 98,0	178,2± 16,1	210,9 ± 19,2	197,8 ± 42,1	94,6 ± 29,4	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0,001	*p* < 0,05	*r* = - 0,19; *p* < 0,01
5	LF, %	До навантаження	32,8 ± 1,8	23,8 ± 0,6	26,0 ± 1,8	24,0 ± 1,4	19,1 ± 1,0	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0,001	*p* < 0,01	*r* = - 0,31; *p* < 0,001
		Після навантаження	45,1 ± 1,8	22,6 ± 0,8	25,4 ± 1,0	22,3 ± 1,6	17,1 ± 1,3	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0, 001	*p* < 0,01	*r* = - 0,28; *p* < 0,001
6	HF, мс²/Гц	До навантаження	981,8 ± 107,0	205,8 ± 30,9	309,2 ± 55,8	147,9 ± 31,5	53,2 ± 26,3	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,01	*p* < 0,01	*p* < 0,001	*p* < 0,05	*r* = - 0,23; *p* < 0,001
		Після навантаження	497,4 ± 14,4	94,8 ± 16,4	119,7 ± 28,6	90,1 ± 23,4	49,4 ± 20,1	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0,05	*p* > 0,05	*r* = - 0,13; *p* < 0,05
7	HF, %	До навантаження	29,1 ± 1,8	17,8 ± 0,9	22,1 ± 1,4	16,4± 1,7	10,3± 1,3	*p* < 0,001	*p* < 0,01	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,001	*p* < 0,01	*r* = - 0,34; p<0,001
		Після навантаження	13,4 ± 1,9	9,4 ± 0,7	9,2 ± 1,0	10,3 ± 1,5	8,8 ± 1,5	*p* < 0,05	*p* < 0,05	*p* > 0,05	*p* < 0,05	*p* > 0,05	*p* > 0,05	*p* > 0,05	-
8	LF/HF	До навантаження	1,4 ± 0,1	2,7 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,8 ± 0,4	3,8 ± 0,6	*p* < 0,001	*p* < 0,05	*p* < 0,01	*p* < 0,001	*p* > 0,05	*p* < 0,01	*p* > 0,05	*r* = 0,22; *p* < 0,001
		Після навантаження	6,5 ± 1,0	5,0 ± 0,3	5,3 ± 0,4	4,9 ± 0,6	4,2 ± 0,5	*p* > 0,05	*p* > 0,05	*p* > 0,05	*p* < 0,05	*p* > 0,05	*p* < 0,05	*p* > 0,05	-

Отже, на основі отриманих результатів дослідження спектральної потужності можна констатувати, що показники спектрального аналізу також достовірно знижуються з наростанням важкості патологічного процесу в печінці й свідчать про вилучення центральних механізмів у реґуляції веґетативних процесів із переходом на місцеві – гуморально-метаболічні, оскільки, незважаючи на компенсаторну активацію СНС, у пацієнтів із ЦП її вплив незначний, що зумовлено зниженням чутливості рецепторів судин до вазоконстрикторів, у тому числі й до нейромедіаторів.

За результатами обчислень можна стверджувати, що показник TP у пробі до навантаження достовірно зменшувався з наростанням ступеня важкості ПГ: у хворих із ПГ I ступеня важкості він був достовірно більшим порівняно з ПГ II ступеня ($p < 0,01$) і ПГ III ступеня ($p < 0,001$), з достовірною різницею між останніми ($p < 0,001$). Аналізуючи результати дослідження цього ж показника в пробі після навантаження, ми з'ясували, що у хворих із ПГ I ступеня важкості його значення було достовірно більшим, ніж у хворих із ПГ III ступеня ($p < 0,001$) та дещо більшим, ніж у хворого з ПГ II ступеня ($p > 0,05$). Між значенням показника TP, визначеного за допомогою ВСР у пробі до і після навантаження, та ступенем важкості ПГ виявлено слабкі та середньої сили кореляційні зв'язки [(r = -0,34; $p < 0,001$) та (r = -0,23; $p < 0,01$) відповідно].

Значення показника VLF також статистично достовірно ($p < 0,05$) знижувалося з наростанням ступеня важкості ПГ під час реєстрації ВСР у пробах до і після навантаження: у першому випадку його значення у хворих із ПГ I ступеня було достовірно більшим порівняно з ПГ III ступеня ($p < 0,001$) та дещо більшим – ПГ II ступеня ($p > 0,05$), з достовірною різницею між останніми ($p < 0,001$). Між значенням показника VLF, визначеного за допомогою ВСР у пробі до і після навантаження, та ступенем важкості ПГ виявлено слабкі та середньої сили кореляційні зв'язки [(r = -0,35; $p < 0,001$) і (r = -0,20; $p < 0,01$) відповідно].

Вивчення впливу нейрогуморальних чинників на організм у відсотковому відношенні за значенням VLF % у пробі до і після навантаження показало, що цей показник із наростанням ступеня важкості ПГ достовірно збільшується. Між значенням показника VLF % та ступенем важкості ПГ у пробах до і після навантаження верифіковано середньої сили та слабкі прямі кореляційні зв'язки [($r = 0,41$; $p < 0,001$) та ($r = 0,21$; $p < 0,05$) відповідно], на основі чого можна припустити, що наростання ступеня важкості ПГ у хворих на ЦП супроводжується дисфункцією ВНС, яка інтенсивно наростає.

За детальнішого дослідження показника LF % з'ясовано, що у хворих із ПГ I ступеня важкості, зокрема, у пробах до ($p < 0,001$) і після ($p < 0,001$) навантаження, він був достовірно більшим порівняно з ПГ III ступеня, між ПГ I–II ступенів важкості також виявлено тенденцію до зниження, між ПГ II–III ступенів важкості спостерігалася значуща різниця. Між показником LF %, визначеним за допомогою ВСР у пробах до і після навантаження, та ступенем важкості ПГ верифіковано слабкі та середньої сили обернені кореляційні зв'язки [($r = -0,31$; $p < 0,001$), ($r = -0,28$; $p < 0,001$) відповідно].

Показник HF у пробі до навантаження також достовірно знижувався з наростанням ступеня важкості ПГ. У пацієнтів із ПГ I ступеня він був достовірно більшим, ніж у хворих із ПГ II і III ступенів ($p < 0,01$ і $p < 0,001$ відповідно); різниця між останніми також була статистично значущою ($p < 0,05$). Між показником HF, визначеним за допомогою ВСР у пробах до і після навантаження, та ступенем важкості ПГ верифіковано слабкі обернені кореляційні зв'язки [($r = -0,23$; $p < 0,001$) і ($r = -0,12$; $p < 0,05$) відповідно].

Значення показника HF % у пробі до навантаження також достовірно зменшувалося з наростанням ступеня важкості ПГ. У пацієнтів із ПГ I ступеня воно достовірно більше, ніж у хворих із ПГ II і III ступенів ($p < 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно). Різниця між останніми також була статистично значущою ($p < 0,01$). Між показником HF % і ступенем важкості ПГ у пробі до навантаження виявлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,34$; $p < 0,001$) та жодного взаємозв'язку в пробі після навантаження ($p > 0,05$).

У дослідженні під час реєстрації ВСР у пробі після навантаження виявлено тенденцію до зниження індексу LF/HF із наростанням ступеня важкості ПГ, але достовірна різниця спостерігалася лише між ґрупою хворих із ПГ I–III ступенів важкості ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно). Слабкий прямий кореляційний зв'язок виявлено між індексом LF/HF і ступенем важкості ПГ тільки у пробі до навантаження ($r = 0,22$; $p < 0,001$), а в пробі після навантаження жодного статистично значущого взаємозв'язку не зафіксовано ($p > 0,05$).

Отже, вивчення показників спектрального аналізу (TP, VLF, VLF %, LF, LF %, HF, HF %, LF/HF) методом реєстрації ВСР під час запису до і після навантаження дало змогу діаґностувати переважаючі впливи симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним із прямо пропорційним зростанням нейрогуморальних впливів у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ.

Висновки. Стан веґетативної нервової системи у хворих на цироз печінки характеризується зниженням сумарної активності веґетативного впливу на серцевий ритм через зниження симпатичних і парасимпатичних впливів, а також гуморального компонента. Наростання веґетативної дисфункції, з переходом реґуляції на місцеві (гуморально-метаболічні) рівні пропорційно залежить від ступеня важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки, що підтверджує роль веґетативної нервової системи у патоґенезі виникнення портальної гіпертензії, а також може слугувати надійним допоміжним діаґностичним критерієм виявлення портальної гіпертензії та одним із «маркерів» визначення ступенів її важкості.

Список літератури

1. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты) / О. В. Коркушко, А. В. Писарук, В. Б. Шатило [и др.]. – К. : Институт геронтологии АМН Украины, 2002. – 191 с. (The Analysis of Heart Rate Variability in Clinical Practice (Age Aspects) / O. Korkushko, A. Pisaruk, V. Shatilo [et al.]. – K. : Institute of Gerontology AMS of Ukraine, 2002. – 191 p.).
2. Анализ вариабельности сердечного ритма в клинической практике / З. Е. Григорьева, Н. Ф. Авраменко, И. В. Колбина [и др.]. // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 96–100 (The Analysis of Heart Rate Variability in Clinical Practice / Z. Grigoriev, N. Avramenko, I. Kolbina [et al.] // Zaporozhye Medical Journal. – 2005. – N 1. – P. 96–100).
3. Бабак О. Я. Современные представления о цирротической кардиомиопатии / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. Ю. Дубров // Український терапевтичний журнал. – 2009. – № 2. – С. 102–108 (Babak O. Modern Ideas of Cirrhotic Cardiomyopathy / O. Babak, E. Kolesnikova, K. Dubrov // Ukrainian Therapeutic Journal. – 2009. – N 2. – P. 102–108).
4. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма : история и философия, теория и практика / Р. М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 54–64 (Baevsky R. Heart Rate Variability Analysis : History and Philosophy, Theory and Practice / R. Baevsky // Clinical Informatics and Telemedicine. – 2004. – N 1. – P. 54–64).
5. Вегетативные расстройства : клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.] ; под. ред. А. М. Вейна. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 752 с. (Autonomic Dysfunction : Clinical Features, Diagnosis, Treatment / A. Wayne, T. Ascension, O. Vorobyov [et al.] ; ed. by A. M. Wayne. – M. : OOO "Medical News Agency", 2003. – 752 p.).
6. Гаврилюк О. М. Етіологічні чинники цирозу печінки // Сучасна ґастроентерологія. – 2009. – Vol. 46, № 2. – С. 22–25 (Havrylyuk O. Etiological Factors of Liver Cirrhosis / O. Havrylyuk // Modern Gastroenterol. – 2009. – Vol. 46, N 2. – P. 22–25).
7. Гастроентерологія / за ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К., 2007. – 720 с. (Gastroenterology / ed. by N. Kharchenko, O. Babak. – K., 2007. – 720 p.).

8. Паліброда Н. М. Патогенетичне обгрунтування диференційованого лікування уражень слизової оболонки шлунка у хворих на цироз печінки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / Паліброда Н. М. – Івано-Франківськ, 2007. – 3 с. (Palibroda N. M. Pathogenic Justify of the Differential Treatment of Gastric Mucosa Lesions in Patients with Cirrhosis: Abstract of the Dissertation for the scient. degree – candidate of medical sciences : special. 14.01.36 / "Gastroenterology" / Palibroda N. M. – Ivano-Frankivsk, 2007. – 3 p.).
9. Пат. № 73518 України, МПК A61B 8/06, A61B 10/00. Спосіб діагностики ступеня портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Довгань Ю. П., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Лисак Л. Ф. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № 201203268; заявл. 20.03.2012, опубл. 25.09.2011, Бюл. № 18. – 6 с. (Pat. N 73518 Ukraine, IPC 6.8 A61V, A61V 10/00. Method of the Diagnosis the Degree of Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis / Abrahamovych O. O., Abrahamovych M. O., Dovgan' Y. P., Abrahamovych U. O., Tolopko S. Y., Ferko M. R., Lysak L. F. ; patentee Danylo Halytsky Lviv National Medical University. – N 201203268; appl. 20.03.2012, publ. 25.09.2011, Bull. N 18. –6 p.).
10. Пат. № 73615 України, МПК A61B 5/00, A61B 5/0205, A61B 8/00. Спосіб діагностики порушень вегетативної нервової системи у пацієнтів з цирозом печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Любащенко Ю. І. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № 201205087; заявл. 24.04.2012, опубл. 25.09.2011, Бюл. № 18. – 6 с. (Pat. N 73615 Ukraine, IPC A61V5 / 00, A61V5 / 0205, A61V 8/00. The Method of Diagnostics of the Disorders of the Autonomic Nervous System in Patients with Liver Cirrhosis / Abrahamovych O. O., Abrahamovych M. O, Abrahamovych U. O. Tolopko S. Y, Ferko M. R, Lyubaschenko Y. I.; patentee Danylo Halytsky Lviv National Medical University – N 201205087; appl. 24.04.2012, publ. 25.09.2011, Bull. N 18. – 6 p.).
11. Подымова С. Д. Печеночная енцефалопатия. Болезни печени и желчевыводящих путей : руководство для врачей / Подымова С. Д. ; под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : М-Вести, 2002. – С. 177–189 (Podymova S. Hepatic Encephalopathy. Diseases of the Liver and Biliary Tract: a Guide for Doctors / Podymova S. ; ed. by V. Ivashkina. – M. : M-News, 2002. – P. 177–189).
12. Степанов Ю. М. «Гепадиф®» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 75 – 80. (Stepanov Y. "Hepadif®" – a New Effective Hepatoprotector for the Treatment of Diffuse Chronic Liver Diseases / Y. Stepanov, I. Kononov // Modern Gastroenterology. – 2010. – N 2. – P. 75–80).
13. Clinical Manifestations of Portal Hypertension / A. Said, S. Al-Busafi, J. McNabb-Baltar [et al.] // Int. J. Hepatol. – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 1044–1156.
14. Schuppan D. Liver Cirrhosis / D. Schuppan, N. H. Afdhal // Lancet. – 2008. – Vol. 371, N 9615. – P. 838–851.
15. Standarts of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiologiy // Europ. Heart J. – 1996. – N 17. – P. 354–381.

Стаття надійшла до редакції журналу 25 січня 2016 р.

Характеристика стану вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму

М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко

Наведено характеристику стану вегетативної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на цироз печінки, з'ясовано його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією залучено 240 хворих на цироз печінки з різним ступенем важкості портальної гіпертензії, верифікованої за допомогою удосконаленого нами неінвазивного ультразвукового доплеро-флоуметричного обстеження судин черевної порожнини. Стан вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки характеризується зниженням сумарної активності вегетативного впливу на серцевий ритм через зниження симпатичних і парасимпатичних впливів, а також гуморального компонента. Наростання вегетативної дисфункції, з переходом регуляції на місцеві (гуморально-метаболічні) рівні пропорційно залежить від ступеня важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки, що підтверджує роль вегетативної нервової системи у патогенезі виникнення портальної гіпертензії, а також може слугувати надійним допоміжним діагностичним критерієм виявлення портальної гіпертензії та одним із «маркерів» визначення ступенів її важкості.

Ключові слова: цироз печінки, портальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму, вегетативна нервова система.

Charcteristics of the Autonomic Nervous System in Patients with Liver Cirrhosis and its Dependence on the Severity of Portal Hypertension due to the Values of the Heart Rate Variability Parameters

M. Abrahamovych, M. Ferko

Introduction. Liver cirrhosis, accompanied by the disorders of all organs and systems, including the autonomic nervous system disorders, which greatly accelerates the negative prognosis, taking part in the pathogenesis of the

leading syndrome – portal hypertension, is a major cause of death of the hepatological patients. According to the principles of clinical and experimental approach, recommended by A. M. Wein, exploring the autonomic nervous system, primarily it is important to assess its functional status according to the results of functional and dynamic studies: tone, autonomic reactivity and vegetative support of the body, the first two of which characterize the homeostatic capabilities of the organism, and the last – adaptive. The most informative non-invasive method to evaluate the autonomic nervous system status is the heart rate variability recording. Despite the high prevalence of the autonomic nervous system dysfunction in patients with liver cirrhosis, the condition of the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis and its dependence on the severity of portal hypertension is insufficiently studied, because clinicians often do not pay attention to it, focusing on the deviations of laboratory parameters and severity of liver disease.

Therefore, the **aim of our study** was to describe the state of the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis and determine its dependence on the severity of portal hypertension according to the study of heart rate variability indices.

Materials and research methods. Into the study in randomized manner with the preliminary stratification by the presence of liver cirrhosis were involved 240 patients with varying degrees of portal hypertension severity [65 women (27.1 %) and 175 men (72.9 %); aged 21 to 78 years, average age – (48.4 ± 0.8 years)], who were hospitalized with the aim of the examination and treatment into created on the basis of the Internal Medicine Department N 1 of Lviv National Medical University and Gastroenterological Department of Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv Regional Hepatological Center. All the patients underwent a comprehensive clinical-laboratory and instrumental examination of all organs and systems, according to the requirements of modern medicine and also, improved by us, ultrasound doppler-floumetric examination of the abdominal cavity vessels, by our patented method, under which all the patients were stratified into three groups: the first group (PH of the 1st degree) included 122 persons [33 women (27.0 %) and 89 men (73.0 %)] aged 21 to 78 years (average age 46,4 ± 1,0 years), the second (PH of the 2nd degree) - 57 patients [14 women (24.6 %) and 43 men (75.4 %)] aged 27 to 66 years (average age 48.2 ± 1.3 years) and the 3rd group (PH of the 3rd degree) – 61 patients [18 women (29.5 %) and 43 men (70.5 %)] aged 29 to 73 years (average age 50.2 ± 1.3 years). Also were examined 40 healthy individuals [27 women (67.5 %) and 13 men (32.5 %)] aged 19 to 51 years (average age – 22.9 ± 0.9 years), which formed the control group. The study of the autonomic nervous system was also performed by our patented method, which provides a comprehensive evaluation of the indices of non-invasive examination of heart rate variability.

According to the results of our study, we can observe the dynamics of heart rate parameter, that, due to the heart rate variability indices in patients with liver cirrhosis before and after the physical activity was significantly ($p <$ 0,05) increasing with the increase of the portal hypertension severity, demonstrating the prevailing of the influence of sympathetic over parasympathetic nervous system with the increase of the disease severity. Indices of the temporal and spectral analysis are significantly reducing with the increase of the pathological process in the liver and indicate the exceptions of the central mechanisms in regulating the autonomic processes with the transition to local – humoral-metabolic level, because despite the compensatory activation of the sympathetic nervous system in patients with liver cirrhosis, its influence remains small, which is associated with the decreased sensitivity of the receptors of the vessels to vasoconstrictors, including to neurotransmitters. When analyzing the influence of various parts of autonomic influence it was found, that on the basis of reduced total spectral power was observed the imbalance of the autonomic nervous system with the dominance of the sympathetic nervous system in patients of all three groups, especially pronounced in the probe with physical activity.

Conclusions. The state of the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis is characterized by the decrease of the total activity of the autonomic influence on the heart rate by the reducing the sympathetic and parasympathetic influences, as well as humoral component. Study of the heart rate variability, time and spectral analysis parameters using method for the detecting heart rate variability, recording it before and after the physical activity made it possible to verify the presence of autonomic disorders with predominant influences of the sympathetic branch of the autonomic nervous system over the parasympathetic with directly proportional increase of the neurohormonal effects in patients with different severity grades of portal hypertension, diagnosed using advanced by us noninvasive ultrasound doppler-floumetric examination of the abdominal vessels. Increasing of the autonomic dysfunction grade, with the transition of the regulation to local (humoral-metabolic) level, according to the heart rate variability parameters study, directly proportional on the severity of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, which confirms the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis of portal hypertension occurrence and can serve as a reliable diagnostic criterion of portal hypertension detecting and as one of the "markers" to determine the degree of its severity.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, heart rate variability, autonomic nervous system.

УДК 616–314.7–007.13–089.87

Я. Е. Варес, С. В. Кияк
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Визначення лікувальної тактики і планування атипового видалення безсимптомних та без особливих патологічних змін нижніх ретенованих третіх молярів

Вступ. Ретенція зуба – аномалія розвитку, спричинена перешкодою під час прорізування або ектопічним розміщенням певного зуба [10], який не встигає прорізатись у межах очікуваного часу [6]. Найчастіше ретенція спостерігається в третіх молярах (17,0–32,0 %), оскільки вони прорізуються останніми, причому в 73,5 % випадків – нижніх [6, 10]. Майже у 80,0 % осіб ретенція нижніх третіх молярів є безсимптомною та без особливих патологічних змін, а лише третина з них має перспективу прорізатись [10]. Тому важливо вчасно поставити коректний діагноз [4], прогнозувати ймовірність прорізування зуба мудрості [3] або появу патологічних змін у ньому чи прилеглих тканинах [13].

Рішенню про атипове видалення ретенованого зуба має передувати ретельна оцінка потенційних переваг і ризиків [11]. Якщо патологічні зміни очевидні, рішення на користь видалення зуба не становить труднощів, якщо ж ретенований зуб є без будь-яких симптомів і патологічних змін, думки про доцільність його видалення контроверсійні, оскільки хірургічні ускладнення можуть перевищувати очікувані переваги [1].

Водночас значна поширеність ретенції нижніх третіх молярів у клінічній практиці хірурга-стоматолога спричиняє легковажне ставлення до етапу планування операції атипового видалення, що призводить до непередбачуваного подовження часу операції, післяопераційного періоду, збільшення кількості інтра- і післяопераційних ускладнень, які виникають у 30,0–40,0 % випадків.

Актуальність розв'язання проблеми надання допомоги пацієнтам із безсимптомними та без особливих патологічних змін нижніми ретенованими третіми молярами, їх профілактичного видалення спонукала нас до створення та впровадження у клінічну практику комп'ютерної програми Xray analyzer, яка дає змогу індивідуально визначати алгоритм надання допомоги таким хворим.

Мета дослідження. Визначити лікувальну тактику, план атипового видалення безсимптомного та без особливих патологічних змін нижнього ретенованого третього моляра, використавши авторську таблицю і комп'ютерну програму Xray analyzer, і за цим індивідуальним алгоритмом надати хворому допомогу.

Матеріали й методи дослідження. Пацієнт К., 23 роки, звернувся у відділення щелепно-лицевої хірургії ЛОКЛ з приводу біляверхівкового ураження 32-го зуба. На основі результатів клінічного огляду та оцінки ортопантомограми виявлено ретенцію 48-го зуба. Отриману інформацію про хворого, клінічну та рентгенологічну характеристики 48-го зуба введено в таблицю, створену з урахуванням рекомендацій провідних фахівців [5, 7, 8, 12, 11]. Систематизовано критерії, за якими можна рекомендувати пацієнтові зберегти зуб або сформулювати підстави до його видалення (див. таблицю). Кожний пункт оцінюється позитивно чи неґативно (тобто проводити чи не проводити хірургічне втручання) у відповідній ґрафі залежно від клінічного випадку. Після підсумовування значень кожної ґрафи виводиться позитивний (+) чи неґативний (-) результат, а отже, рішення про тактику лікування.

Додатково для планування та прогнозування перебігу операції атипового видалення ретенованих нижніх третіх молярів, аналізу ймовірних післяопераційних ускладнень тощо створено й впроваджено у клінічну практику комп'ютерну програму Xray analyzer [2]. Програма включає клінічні та рентгенологічні характеристики, на основі яких автоматично пропонується методика операційного втручання, а також характеристику інтра- та післяопераційного періоду.

© Варес Я. Е., Кияк С. В., 2016

Результати дослідження та їх обговорення. Результати введення в таблицю інформації про 21 критерій (див. таблицю), 13 із яких свідчили про доцільність видалення зуба, дали змогу визначити відповідну лікувальну тактику.

Для з'ясування технічних особливостей операції атипового видалення безсимптомного та без особливих патологічних змін нижнього ретенованого третього моляра (рис. 1) необхідну інформацію введено в проґраму Xray analyzer.

Критерії визначення тактики лікування стосовно ретенованих нижніх третіх молярів, які не мають симптомів та особливих патологічних змін

№ з/п	Критерії	Оцінка критеріїв			Результат
		+	+ / –	–	
1	2	3	4	5	6
1	Досвід хірурґа	Достатній	–	Недостатній	+
2	Вік пацієнта	Від 25 до 45 років	До 25 років	Після 45 років	+/–
3	Конституція	Нормостенік	Астенік	Гіперстенік	+
4	Стать	Жіноча	–	Чоловіча	_
5	Частота гострих респіраторних вірусних інфекцій	Понад три рази на рік	Решта випадків	Один раз на рік	+
6	Готовність до систематичних спостережень	Не готовий	–	Готовий	+
7	Шкідливі звички	Курить (у разі часткової ретенції)	–	Не курить	–
8	Блювотний рефлекс	Без особливостей	–	Підвищена чутливість	–
9	Стан гігієни порожнин рота	Незадовільний (у разі часткової ретенції)	Задовільний	Незадовільний (у разі повної ретенції), добрий	+
10	Верхній «зуб мудрості»	Прорізаний (у разі високої або неповної ретенції нижнього «зуба мудрості»)	Решта випадків	Не прорізаний	–
11	У анамнезі – перикоронарит	Наявний	–	Відсутній	+
12	М'яке нашарування дистально на другому молярі	Наявне (у разі високої або неповної ретенції)	Решта випадків	Відсутнє	+
13	Пародонтальна проба дистальної ділянки другого моляра	Глибина до 5,0 мм (якщо причиною є «зуб мудрості»)	–	Відсутня патологічна кишеня	+
14	Ступінь розширення фолікула «зуба мудрості»	До 2,5 мм	–	Не розширений	+
15	Морфологічні характеристики кореня «зуба мудрості» (ризик відламу кореня)	–	Є ризик (до 45 років)	Є ризик (після 45 років), відсутній ризик	–
16	Близкість «зуба мудрості» до нижньощелепного каналу	У контакті	Відстань до 3,0 мм	Відстань більше 3,0 мм	_
17	Анґуляція «зуба мудрості»	Дистальна (до 45 років)	Вертикальна (від 25 років/за наявності місця на прорізування/до 45 років)	Решта випадків	+
18	Вид ретенції щодо рівня оклюзії	Висока ретенція (неповна ретенція до 45 років та за ортопедичною потребою)	Середня ретенція, глибока ретенція (до 45 років)	Глибока/середня/висока ретенція (після 45 років)	+

Закінчення таблиці

1	2	3	4	5	6
19	Відношення«зуба мудрості» до гілки нижньої щелепи	Відстань між найбільш дистальною точкою другого моляра та переднім краєм гілки нижньої щелепи менше 1/3 найбільшої мезіодистальної ширини «зуба мудрості» (до 45 років)	Відстань між найбільш дистальною точкою другого моляра та переднім краєм гілки нижньої щелепи менше 1/2 найбільшої мезіодистальної ширини «зуба мудрості» (до 45 років)	Відстань між найбільш дистальною точкою другого моляра та переднім краєм гілки нижньої щелепи дорівнює / більша від найбільшої мезіодистальної ширини «зуба мудрості» (усі випадки після 45 років)	–
20	Контакт із другим моляром (імовірність резорбції та/або виникнення карієсу)	Висока ймовірність (до 45 років)	Решта випадків	Низька ймовірність (усі випадки після 45 років)	+
21	Наявність кістки дистально вздовж другого моляра	Відсутня кістка (до 45 років) на 1,0–1,5 мм у разі мезіального/ горизонтального розташування (до 45 років)	Відсутня кістка на більш ніж 1/3 довжини кореня (до 45 років)	Решта випадків	+
Підсумок значень					13 «+»

Проґрамою визначені такі етапи атипового видалення: точка прикладання елеватора в ділянці шийки з мезіального боку, видалення щічної кістки бором до місця прикладання елеватора, додаткове видалення щічної кістки, секціювання мезіального горбика коронки, поперечне секціювання коронки, щічний доступ до її видалення, секціювання коренів по біфуркації, щічний доступ до їх видалення.

Проґрама вказала на можливі ускладнення в цьому клінічному випадку, про які попереджено пацієнта в формі інформованої згоди на операційне втручання: існує схильність до значної інтенсивності післяопераційного болю, велика ймовірність виникнення запальних ускладнень (наприклад, альвеоліту), ризик перелому нижньої щелепи під час видалення, існує схильність до значного набряку й тризму, пародонтологічний проґноз сусіднього другого моляра несприятливий, є ризик пошкодження другого моляра під час видалення.

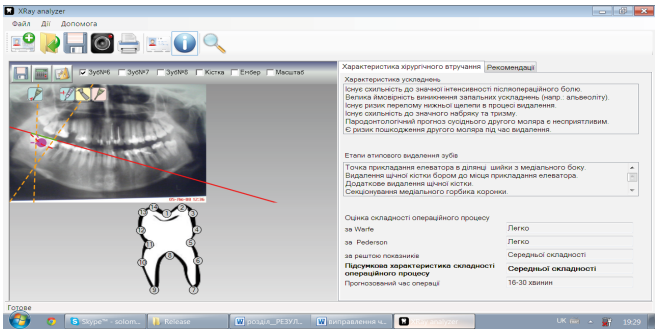


Рис. 1. Рекомендації щодо хірургічного втручання після опрацювання проґрамою Xray analyzer результатів обстеження хворого.

Підсумкова оцінка складності операційного процесу визначена проґрамою як середньої складності, а проґнозований час операції – 16–30 хв.

Проґрамою виокремлені такі внутрішньоопераційні та післяопераційні рекомендації: провести кісткове заміщення й пластичне формування дистального приясенного краю другого моляра, після операції призначити пацієнту системні антибіотики, порадити в разі тривалого болю лунки (3–10 днів після операції) повторно звернутись за допомогою.

Запропонований алґоритм атипового видалення з урахуванням можливих внутрішньо-, післяопераційних ускладнень та рекомендацій застосовано під час хірургічного втручання (рис. 2–4).

Рис. 2. Етап операції атипового видалення: препарування кістки.

Після препарування кістки з вестибулярного боку ретенований зуб видалено без секціювання. Взявши до уваги рекомендації проґрами, вдалося запобігти внутрішньоопераційним ускладненням, а з метою збереження сусіднього другого нижнього моляра проведено кісткове заміщення та пластичне формування його дистального приясенного краю. Операція атипового видалення тривала 23 хв. Після операції пацієнту призначено системні антибіотики. Як наслідок, вдалось уникнути проґнозованих проґрамою ймовірних післяопераційних ускладнень.

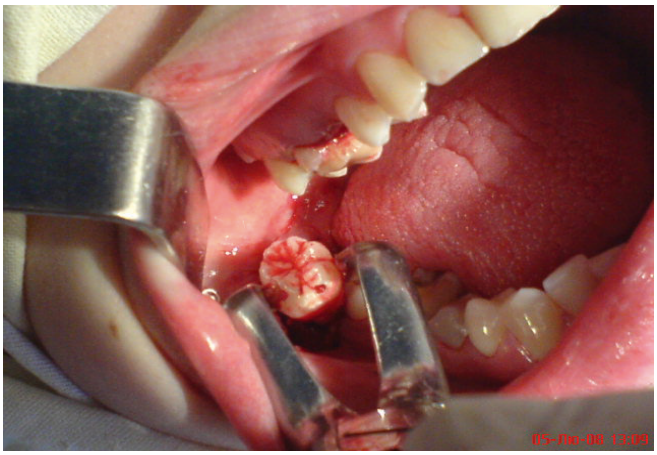


Рис. 3. Етап операції атипового видалення: тракція зуба.

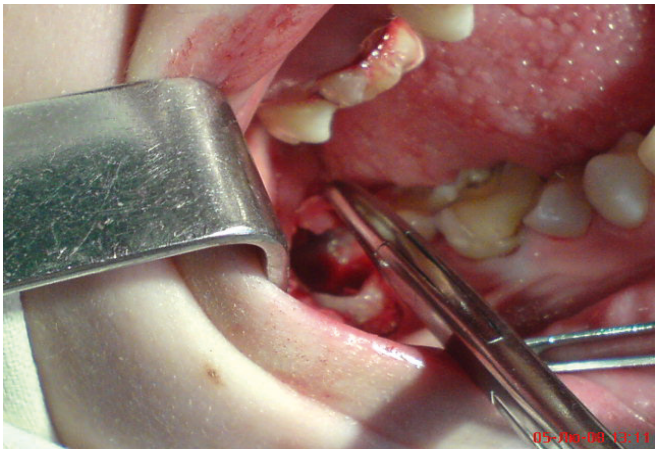


Рис. 4. Етап операції атипового видалення: формування клаптя для пластичного закриття дистального приясенного краю другого моляра.

Висновки. Використання авторської таблиці з широким спектром клінічно-рентґенологічних критеріїв та комп'ютерної проґрами Xray analyzer дало змогу визначити індивідуальний алґоритм лікувальної тактики, план атипового видалення безсимптомного та без особливих патологічних змін нижнього ретенованого третього моляра, завдяки чому значно спрощено операційний процес і зменшено кількість можливих інтра- та післяопераційних ускладнень.

Список літератури

1. Костюк Т. М. Клінічна діагностика ортопедичного лікування та профілактика оклюзійних порушень, які виникли внаслідок прорізування третіх молярів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Костюк Т. М. – К., 2011. – 16 с. (Kostiuk T. M. Clinical diagnostics of orthopedic treatment and prophylactic of occlusal interruption which occurred because of third molars eruption : PhD : "Dentistry" / Kostiuk T. M. – K., 2011. – 16 p.)
2. Пат. 89563 U Україна, МПК A 61 C 3/00, A 61 B 10/00, A 61 B 17/00. Спосіб передопераційної оцінки ретенції атипового видалення нижнього третього моляра / Варес Я. Е., Кияк С. В.; патентовласники Варес Я. Е., Кияк С. В. – № u201313650 ; заявл. 25.11.2013 ; опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8 (Path. 89563 U Ukraine , МПК A 61 C 3/00, A 61 B 10/00, A 61 B 17/00. Method of third molar atypical removal assessment / Vares Y. E., Kyyak S. V. ; N u201313650 ; 25.11.2013 ; 25.04.2014, Bull. N 8).
3. Ахмедханов Ю. А. Роль третьих моляров для формирования зубоальвеолярных дуг в норме и при патологии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Ахмедханов Ю. А. – М., 2005. – 21 с. (Akhmedkhanov Y. A. The role of third molars for physiological and pathological dentaolveolar formation. PhD "Dentistry" / Akhmedkhanov Y. A. – M., 2005. – 21 p.).
4. Осложнения при инклюзии нижних третьих моляров у лиц пожилого возраста / Г. П. Рузин, А. А. Григорова, И. Єль-Птши, А. Б. Перминов // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологи : сб. науч. тр. – Харьков : ХГМУ, 2005. – Вип. 9. – С. 121–122 (Complications in case of retention of lower third molars in elderly patients / H. Ruzyn, A. Hryhorova, Y. Yel-Ptshy, A. Permynov // Experimental and clinical dentistry. – Kharkov : KhHMU, 2005. – Vol. 9. – P. 121–122).
5. Archer W. H. Oral & Maxillofac. Surg. / W. H. Archer. – 5th ed. –Philadelphia : WB Saunders, 1975. – Vol. 1. – 522 p.
6. Contemporary Oral & Maxillofac. Surg. / edit. J. R. Hupp, III E. Ellis, M. R. Tucker. – 5th ed. – St. Luise : MOSBY Elsevier, 2008. – 250 p.
7. Elgazzar R. F. Aspiration of an Impacted Lower Third Molar During its Surgical Removal Under Local Anaesthesia : A Case Report and Review of the Literature / R. F. Elgazzar, A. I. Abdelhady, A. A. Sadakah // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 36, N 4. – P. 362–364.
8. Gbotolorum O. Assessmment of factors associated with surgical difficulty in impacted third molar extraction / O. Gbotolorum, G. Arotiba, A. Ladeinde // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 65, N 10. – P. 1977–1983.
9. Golovcencu L. Considerations regarding a prediction method for third mandibular molar eruption / L. Golovcencu, D. Anistoroaei // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2007. – Vol. 111, N 4. – P. 1052–1055.
10. Oral and Maxillofacial Surgery / edit. L. Andersson, K. E. Kahnberg, M. Pogrel. – Chichester : Wiley-Blackwell, 2010. – 1273 p.
11. Susarla S. M. Risk factors for third molar extraction difficulty / S. M. Susarla, T. B. Dodson // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 62, N 11. – P. 1363–1371.
12. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars / M. Diniz-Freitas, L. Lago-Mendez, F. Gude-Sampedro // Brit. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 45, N 1. – P. 23–26.
13. Peterson's Principles Of Oral And Maxillofacial Surgery / edit. M. Miloro, G. E. Ghali, E. L. Peter, D. W. Peter. – 2nd ed. – London : BC Decker Inc., Hamilton, 2004. – 1502 p.

Стаття надійшла до редакції журналу 12 січня 2016 р.

Визначення лікувальної тактики і планування атипового видалення безсимптомних та без особливих патологічних змін нижніх ретенованих третіх молярів

Я. Е. Варес, С. В. Кияк

Рішення про видалення безсимптомного та без особливих патологічних змін ретенованого зуба має ґрунтуватись на ретельній оцінці потенційних переваг і ризиків. Важливо правильно на підставі клінічних ознак та результатів рентґенологічних обстежень поставити діаґноз, а відтак – проґнозувати ймовірність прорізування «зуба мудрості» або появу патологічних змін у ньому чи прилеглих тканинах.

З метою з'ясування лікувальної тактики стосовно ретенованих нижніх «зубів мудрості», які не мають будь-яких симптомів та особливих патологічних змін, систематизовано всі вагомі критерії, які давали б змогу рекомендувати пацієнтові зберегти зуб або сформулювати підстави для його видалення.

Задля планування та проґнозування перебігу операції атипового видалення ретенованих нижніх третіх молярів, аналізу ймовірних післяопераційних ускладнень тощо нами ініційовано створення та впровадження в клінічну практику комп'ютерної проґрами Xray analyzer.

Обрані критерії у створеній нами таблиці допомогли обґрунтувати в конкретному клінічному випадку правильну тактику стосовно безсимптомного та без особливих патологічних змін ретенованого нижнього третього моляра, а детальна діаґностика та планування операції атипового видалення, забезпечені комп'ютерною проґрамою Xray analyzer, значно спростили операційний процес та зменшили кількість можливих інтра- і післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: безсимптомний ретенований нижній третій моляр, атипове видалення, комп'ютерна проґрама.

Determining of Treatment Tactic and Planning of Atypical Removal of Asymptomatic and Without Any Pathological Changes Impacted Mandibular Third Molars

Y. Vares, S. Kyyak

Introduction. Management of the asymptomatic and without any pathological changes impacted mandibular third molars should be based on a detailed assessment of all advantages and risks. It is very important to make a correct diagnosis based on the clinical and radiologic data and to prognose the eruption or pathological changes appearance.

While the number of asymptomatic and without any pathological changes impacted mandibular third molars is approximately 80.0 %, the question of prophylactic removal is actual.

Simultaneously, a considerable prevalence of mandibular third molar impaction in the clinical practice of dental surgeon causes careless attitude to the stage of atypical removal planning. This provokes unpredictable prolongation of operative time, postoperative period, intra- and postoperative complications, which arise in 30.0–40.0 % of the cases.

The aim of our study was to create an algorithm for determining of the treatment strategy for patients with asymptomatic and without any pathological changes impacted mandibular third molars and create scheme of their atypical removal in accordance to the clinical case.

Material and research methods. With the aim of correct management of asymptomatic and without any pathological changes impacted mandibular third molars a number of criterion were collected and classified. In order to perform a correct planning, prediction of atypical removal and analysis of potential postoperative complications we created a computer program "Xray analyzer".

Results of the investigation and their discussion. 21 criteria written in the table (table 1) give us a possibility to find out a proper treatment tactic, namely removal of lower third molar. For planning the operation we used the computer program "Xray analyzer" which helped us to shorten the time of operation and avoid the intra- and postoperative complications.

Conclusion. Created algorithm of clinical and radiologic examination of the patients helps in indicated clinical case to set indications for correct management of asymptomatic and without any pathological changes impacted mandibular third molar. Detailed diagnostic and operation planning with the help of computer program considerably simplify operation process and reduce the intra- and postoperative complications.

Keywords: asymptomatic, impacted mandibular third molars, atypical removal, computer program.

УДК 616–071:616.155.194.76+575.24

Р. Ю. Лозинський[1], М. І. Вороняк[1], Л. О. Полубень[2], І. В. Дмитренко[2], М. Р. Лозинська[1,3], Я. І. Виговська[1], З. В. Масляк[1]

[1] ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

[2] ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

[3] ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Інформативність поєднання молекулярно-ґенетичних і цитоґенетичних методів діаґностики мієлофіброзу

Вступ. Мієлофіброз (МФ) – рідкісне класичне мієлопроліферативне захворювання з ураженням стовбурових клітин – мієлоїдних попередників [7]. Відповідно до сучасних критеріїв визначення діаґнозу МФ, вимагає підтвердження клональність патолоґічного мієлопроліферативного процесу [4]. Однак єдиного патоґномонічного маркера захворювання не виявлено. Найчастіше за наявності МФ фіксуються точкова місенс-мутація ґена *JAK2* в екзоні 12 – *JAK2*V617F, а також цитоґенетичні аномалії [3]. У разі появи додаткових аномалій значно погіршується проґноз захворювання, зокрема, через вищий ризик трансформації в гостру лейкемію [5, 6].

Мета дослідження. З'ясувати інформативність молекулярно-ґенетичних, цитоґенетичних методів виявлення клональних маркерів мієлофіброзу та їх поєднання для діаґностики й проґнозування перебігу цього захворювання.

Матеріали й методи дослідження. Досліджувана ґрупа хворих складалася з 37 осіб (21 особа жіночої статі, 16 – чоловічої; середній вік пацієнтів 56,7 року), із яких 33 страждали на первинний МФ, а 4 – на вторинний МФ, що виник унаслідок трансформації справжньої поліцитемії.

Усі пацієнти, які проходили обстеження в цьому дослідженні, підписали інформовану згоду про участь у ньому. Дослідження було погоджене з Локальним етичним комітетом і проводилося згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини, біомедицину та відповідних законів України. Діаґностику проводили згідно з критеріями ВООЗ для мієлопроліферативних захворювань [4]. Курацію хворих здійснювали в клініці ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (ДУ «ІПКТМ НАМН») за протоколом надання медичної допомоги, затвердженим МОЗ для ідіопатичного МФ. Виділення та очищення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) здійснювали методом фенольної екстракції.

У молекулярно-ґенетичному дослідженні лейкоцитів периферійної крові для визначення мутації *JAK2*V617F застосовували алель-специфічну мультиплексну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Зразки 10 хворих вивчали за допомогою ґель-електрофорезу продуктів ПЛР в ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Наявність мутації *JAK2*V617F у решти хворих, а також у динаміці через 1-2 роки для перших 10 хворих визначали в ДУ «ІПКТМ НАМН» за допомогою аналізу кривих утворення продуктів ПЛР у режимі реального часу, отриманих із використанням автоматичного термоциклера BIO-RAD CFX96. 34 обстеженим пацієнтам у ДУ «ІПКТМ НАМН» проводили цитоґенетичне дослідження. Клітини *in vitro* для отримання метафазних хромосом культивували впродовж 24 год. Застосовували культуральне середовище RPMI 1640 та ембріональну телячу сироватку. Для зупинення мітозу на стадії метафази використовували розчин колхіцину. Проводили стандартну фіксацію клітин. Диференційне забарвлення хромосом здійснювали за допомогою G-методу.

Результати дослідження та їх обговорення. У 22 (59,5 %) хворих на МФ підтверджено наявність мутації *JAK2*V167F, а в 15 (40,5 %) її не вдалося виявити під час молекулярно-ґенетичного дослідження. Як і очікувалося [2], всі 4 хворі з трансформацією справжньої поліцитемії були позитивними за мутацією *JAK2*V167F. Отже, серед хворих на первинний МФ мутацію виявлено у 18 (54,5 %) із 33. Ці показники мутаційного статусу хворих наближені до отриманих швейцарсько-італійською ґрупою вчених (57,0 %), які вперше довели взаємозв'язок мутації *JAK2*V617F із мієлопроліферативними захворюваннями [1].

Серед усіх хворих, у яких виявлено мутацію, троє раніше не отримували специфічного лікування. У 16

 © Лозинський Р. Ю., Вороняк М. І., Полубень Л. О. та ін., 2016

хворих із мутацією першою лінією лікування було використання гідроксисечовини. Четверо пацієнтів отримували інтерферон-α на різних етапах лікування (з них один – нерегулярно, вживаючи гідроксисечовину за відсутності інтерферону). Повної молекулярної відповіді на лікування гідроксисечовиною чи інтерфероном-α досягнути не вдалося у жодного з 10 хворих, яким проводили молекулярно-ґенетичне дослідження в динаміці. Водночас зазначимо, що загальна тривалість лікування препаратами інтерферону обстежених хворих не перевищувала 36 місяців, часткову молекулярну відповідь кількісними методами не визначали.

У двох хворих аналіз кривих ПЛР у режимі реального часу не виявив «дикого типу» алелі ґена *JAK2*, а тільки мутантну алель. Таким чином, у цих хворих підтверджено гомозиготність за мутантною алеллю. Це підтверджує еволюцію патологічного клона з витісненням первинного пулу клітин, гетерозиготного за цією мутацією. У решти хворих, у яких виявлено мутацію, в лейкоцитах крові була присутня ДНК як мутантної алелі ґена, так і незміненої. Це може бути зумовлене не лише гетерозиготністю патологічних клітин, що несуть мутацію, але й наявністю значної кількості клітин без мутації в циркуляції. У двох хворих без алелі «дикого типу» можна констатувати майже повне пригнічення нормального кровотворення й підтримання клітинного складу крові лише за рахунок патологічних клітин, причому це стосується також клітин лімфоїдного ряду. Хоча відсоток лейкоцитів немієлоїдного походження в крові цих хворих невисокий (11,0–12,0 %), однак достатній для виявлення незміненої алелі ґена. Можна припустити, що власне у таких хворих існує ризик трансформації МФ в гостру лімфоїдну, а не лише мієлоїдну лейкемію.

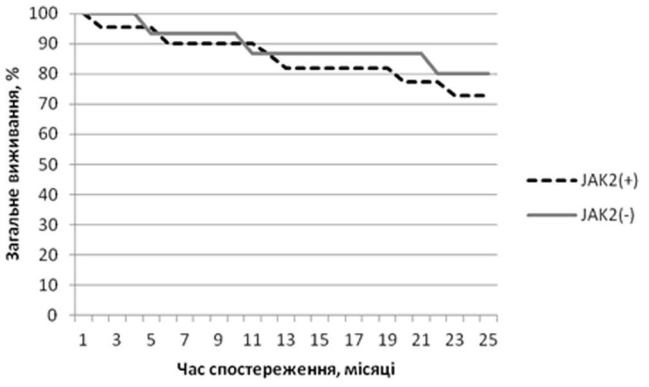
Наявність мутантної алелі асоційована з вищою частотою цитогенетичних аномалій. Хромосомну патологію виявили у 13 хворих (38,2 %). Спектр аномалій включав делеції і транслокації 1-ї хромосоми, делеції 5q і 20q, трисомії 3-ї, 8-ї, 9-ї, 12-ї хромосом, моносомії 3-ї, 5-ї, 7-ї, 9-ї, 11-ї, 13-ї, 15-ї, 17-ї хромосом, появу ізохромосоми i(17q), а також поліплоїдію. У чотирьох хворих був комплексний каріотип.

У трьох хворих зафіксовано збільшення плоїдності клітин, що несуть мутацію *JAK2*V617F, унаслідок чого може зростати кількість мутантних алелей ґена в клітині й посилюватися його експресія. Кількість мутантних алелей може зростати за рахунок трисомії 9-ї хромосоми (одна хвора).

Поєднання досліджуваної точкової мутації та аномалій каріотипу виявлено у восьми хворих (21,6 %). У п'яти хворих (13,5 %) цитогенетичні аномалії були єдиними виявленими клональними маркерами, які дали підставу підтвердити хронічний мієлопроліферативний процес. Таким чином, клональні ґенетичні маркери вдалося визначити у 27 хворих (73,0 %), що спростило диференційний діагноз.

Наявність мутації *JAK2*V617F за відсутності цитогенетичних аномалій свідчить про її первинну роль у започаткуванні патологічного мієлопроліферативного процесу в цих пацієнтів із МФ.

Серед хворих із мутацією *JAK2*V617F за 24 місяці спостереження померло шестеро (27,3 %), а без мутації – троє (20,0 %). Загальне виживання хворих із різним мутаційним статусом зображено на рисунку.



Криві виживання Е. Л. Каплана – П. Мейєра хворих на мієлофіброз, залежно від наявності мутації *JAK2*V617F: суцільна – хворі без мутації, штрихова – мутація наявна.

Як бачимо з рисунка, спостерігається тенденція до зростання смертності з плином часу у хворих, клітини крові яких несуть мутацію *JAK2*V617F. Однак у дослідження слід залучати більшу кількість хворих для підтвердження статистичної достовірності цих відмінностей.

Висновки. Використання тільки одного методу дослідження – або молекулярно-ґенетичного (визначення мутації *JAK2*V617F), або цитогенетичного – дало змогу виявити клональний маркер для підтвердження діагнозу мієлофіброзу лише в 38,2 і 59,5 % хворих відповідно. Натомість за одночасного проведення молекулярно-ґенетичного та цитогенетичного аналізу відсоток виявлення клональності підвищився до 73,8.

Цитогенетичні аномалії зафіксовано і в хворих із мутацією JAK2*V617F*, і в тих, у кого її не було. У деяких пацієнтів клітинний склад крові підтримувався лише за рахунок патологічного кровотворення з мутантних за ґеном *JAK2* клітин. Наявність таких цитогенетичних аномалій, як поліплоїдія та трисомія 9-ї хромосоми, може призводити до збільшення кількості мутантних алелей ґена *JAK2* в клітині. Виявлення аномалій окремих хромосом може прискорити й здешевити пошук інших (зокрема, додаткових) молекулярно-ґенетичних аномалій, відмінних від JAK2*V617F*. Хворі на мієлофіброз із мутацією JAK2*V617F* мали трохи коротше загальне виживання.

Список літератури

1. A Gain-of-Function Mutation of *JAK2* in Myeloproliferative Disorder / R. Kralovics, F. Passamonti, A. S. Buser [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1779–1790.
2. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera in the Post-JAK2 V617F Discovery Era : A Survey of Practice Patterns / B. L. Stein, E. M. Kander, Z. Zhou [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 124, N 21. – P. 2172–2172.
3. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2* / J. Nangalia, C. E. Massie, E. J. Baxter [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, N 25. – P. 2391–2405.
4. Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms : the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms / A. Tefferi, J. W. Vardiman // Leukemia. – 2008. – Vol. 22, N 1. – P. 14–22.
5. The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis : a prospective survey of 202 cases in Japan / T. Hidaka, K. Shide, H. Shimoda [et al.] // Europ. J. Haematol. – 2009. – Vol. 83, N 4. – P. 328–333.
6. The role of cytogenetic abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis : applicability at the time of diagnosis and later during disease course / C. S. Tam, L. V. Abruzzo, K. I. Lin [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 113, N 18. – P. 4171–4178.
7. Them N. C. C. Genetic Basis of MPN: Beyond JAK2-V617F / N. C. C. Them, R. Kralovics // Curr. Hematol. Malignan. Reports. – 2013. – Vol. 8, N 4. – P. 299–306.

Стаття надійшла до редакції журналу 29 січня 2016 р.

Інформативність поєднання молекулярно-ґенетичних і цитоґенетичних методів діаґностики мієлофіброзу

Р. Ю. Лозинський, М. І. Вороняк, Л. О. Полубень, І. В. Дмитренко, М. Р. Лозинська, Я. І. Виговська, З. В. Масляк

Вивчено інформативність молекулярно-ґенетичних і цитоґенетичних клональних маркерів мієлофіброзу, а також їх поєднання для діаґностики та проґнозування перебігу цього захворювання. В дослідженні взяло участь 37 хворих (33 з первинним мієлофіброзом і 4 з вторинним мієлофіброзом, що виник унаслідок трансформації справжньої поліцитемії). У 59,5 % хворих підтверджено наявність мутації *JAK2*V167F. Хромосомні аномалії виявили у 38,2 % хворих. Загальна смертність хворих із мутацією *JAK2*V167F становила 27,3 % за 24 місяці. За відсутності цієї мутації рівень смертності був трохи нижчим і становив 20,0 %. У 13,5 % пацієнтів цитоґенетичні аномалії були єдиними виявленими клональними маркерами, за допомогою яких підтверджено хронічний мієлопроліферативний процес. Одночасне проведення цитоґенетичного аналізу та визначення мутації *JAK2*V167F у хворих на мієлофіброз підвищило відсоток підтвердження клональності патолоґічного процесу до 73,0 % хворих проти 38,2–59,5 % за умови використання лише одного методу дослідження.

Ключові слова: мієлофіброз, мутація JAK2*V617F*, хромосомні аномалії.

Informative Value of Combination of Molecular Genetic and Cytogenetic Diagnostic Methods in Myelofibrosis

R. Lozynskyy, M. Voronyak, L. Poluben, I. Dmytrenko, M. Lozynska, Ya. Vygovska, Z. Maslyak

Introduction. Myelofibrosis is a rare disease affecting myeloid progenitor stem cells. According to the modern criteria of myelofibrosis diagnostics, the confirmation of the clonality of pathological myeloproliferative process is needed. However, the unique pathognomonic marker for this disease is not revealed. Point missense mutation of *JAK2* gene in exon 12 - the *JAK2*V617F mutation, and karyotype abnormalities are the most frequently found in myelofibrosis patients. In case of additional anomalies the disease prognosis worsens dramatically, in particular, because of higher risk of the transformation to acute leukemia.

The purpose of the study was to identify informative combination of molecular genetic and cytogenetic clonal markers for diagnosis and prognosis of myelofibrosis.

Materials and research methods. 37 patients were recruited in the study (33 with primary myelofibrosis and 4 with secondary post-polycythemia vera myelofibrosis). Cytogenetic studies were performed for 34 patients. All the patients underwent molecular genetic studies of blood to detect the *JAK2*V167F mutation. The mutational status of *JAK2* gene was reexamined in 10 patients from 1 to 2 years after the initial examination.

Results of the investigation and their discussion. The presence of the mutation *JAK2*V167F was confirmed in 59.5 % of the patients. Chromosomal abnormalities were revealed in 38.2 % of patients. The spectrum of abnormalities included deletions and translocations of chromosome 1, deletions of 5q and 20q, trisomies of chromosomes 3, 8, 9 and 12, monosomies of chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 and 17, appearance of isochromosome 17q, and polyploidy. 4 patients had a complex karyotype. The coincidence of investigated point mutation and karyotype abnormalities was revealed in the total of 8 (21.6 %) patients. The presence of the mutant allele V617F was associated with higher frequency of cytogenetical abnormalities. The complete molecular response to the therapy with hydroxyurea and interferon-α was not achieved in any of the 10 patients who underwent the molecular genetic re-examination. The overall mortality of the patients with *JAK2*V167F mutation was 27.3 % in 24 months. In the absence of the mutation the mortality rate was slightly lower and constituted 20.0 %. Cytogenetic abnormalities were the only detected clonal markers that allowed to confirm the chronic myeloproliferative process in 13.5 % of patients.

Conclusions. Simultaneous cytogenetic analysis and the identification of *JAK2*V167F mutation increased the rate of clonal confirmation of the pathological process in myelofibrosis patients to 73.0 %, in contrast to 38.2–59.5 % using only one method of investigation. The presence of such cytogenetic anomalies as polyploidy and trisomy of chromosome 9 could result in increase of the copy number of *JAK2* gene mutant alleles in pathological cells. The patients having both no detectable level of "wild type" allele of *JAK2* gene and considerable quantity of lymphocytes in the blood, could possibly be of higher risk of further transformation of myelofibrosis to acute lymphoid, and not only myeloid leukemia.

Keywords: myelofibrosis, *JAK2*V617F mutation, chromosomal abnormalities.

УДК 616.72–002.77:612.018.6

О. В. Синенький
Львівська обласна клінічна лікарня

Рівень 25(OH)D в сироватці крові хворих із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту та його залежність від деяких клінічно вагомих показників

Вступ. За останні роки значно зросла зацікавленість науковців позаскелетним впливом вітаміну D на організм людини, його зв'язком із виникненням та перебігом деяких автоімунних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту (РА) [3, 12, 13].

Як відомо, вітамін D проходить два етапи хімічного перетворення (в печінці та нирках) і досягає своєї активної форми 1,25$(OH)_2$D, яка, власне, володіє плейотропною дією [12]. Доведено, що вітамін D пригнічує запалення, впливаючи на обидві ланки імунної системи [4, 11]. 1,25$(OH)_2$D пригнічує експресію білків, які беруть участь у автоімунних процесах, ініційованих Т-хелперами субпопуляції 1 (Th1), а також інгібує продукцію антитіл, проліферацію лімфоцитів, диференціювання дендритних клітин і вивільнення цитокінів, таких як інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерферон-γ й фактор некрозу пухлин-α [7, 9]. Доведено, що провідна роль у виникненні РА належить Th1 і цитокіновим розладам [14]. Таким чином, вітамін D може скеровувати Т-клітинну відповідь у бік імуносупресії.

Зниження рівня вітаміну D – ґлобальна проблема людства. Його частота сягає 36,0 % серед здорових молодих осіб, близько 57,0 % – серед пацієнтів лікарів сімейної медицини в США. Серед населення Європи його частота значно вища – від 28,0 до 100,0 % серед здорових осіб і 70,0–100,0 % – серед ушпиталених молодих людей [6]. Проведені одномоментні епідеміологічні дослідження в різних реґіонах України показали, що зниження рівня вітаміну D є у 81,8 % дорослого населення [1, 2]. Незважаючи на це, забезпеченню вітаміном D орґанізму хворих на РА приділяється недостатньо уваги.

Мета дослідження. Дослідити рівень 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту та його залежність від деяких клінічно вагомих показників.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 93 пацієнтів із полісуглобовою формою РА віком від 27 до 80 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні з приводу загострення РА. Дослідження проводили впродовж жовтня та листопада 2015 р. Усі пацієнти останнім часом не вживали вітамін D курсом лікування й харчувалися відповідно до дієти столу № 15 за М. Певзнером.

Серед оглянутих переважали жінки (74,2 %). Середній вік жінок становив 53,45 ± 11,16 року, чоловіків – 53,29 ± 12,06 року. Середня тривалість захворювання обстежених пацієнтів 8,59 ± 5,99 року. У 36 (38,6 %) обстежених тривалість РА становила менше 5 років, у 34 (36,6 %) – 5–10 років, у 14 (15,0 %) – 10–15 років і лише в 9 (9,8 %) обстежених – понад 15 років.

Усі пацієнти ушпиталені в активній фазі захворювання, з них 18 (19,4 %) мали I ступінь активності РА, 48 (51,6 %) – II, 27 (29,0 %) – III.

У 72 пацієнтів (77,4 %) виявлено серопозитивний варіант РА. В 11 (11,8 %) хворих за результатами рентґенологічного обстеження діаґностовано I стадію процесу, у 51 пацієнта – II (54,9 %), а в 29 (33,3 %) оглянутих – III, важку стадію РА.

У 50 (53,8 %) пацієнтів РА перебігав без ускладнень. У 43 (46,2 %) пацієнтів РА був ускладнений, зокрема, анемією – у 13 (14,0 %), системним вторинним остеопорозом – у 7 (7,5 %), поєднанням анемії та системного вторинного остеопорозу – у 23 (24,7 %) осіб.

43 (46,2 %) хворих уживали тільки один лікарський засіб, а 50 (53,8 %) отримували одночасно комбінацію – метилпреднізолон з метотрексатом.

51 пацієнт із РА отримував метотрексат у базовому комплексі лікування. Усіх пацієнтів поділили на три ґрупи. До I ґрупи увійшли 43 пацієнти, які не вживали цитостатик, до II – 31 хворий, який отримував його

 © Синенький О. В., 2016

дозою до 10,0 мг на тиждень, а до III – 19 обстежених, що вживали щотижнево 15,0 мг метотрексату.

Залежно від добової дози метилпреднізолону, яку отримували пацієнти з РА, їх поділено таким чином: 13 уживали 2,0–4,0 мг, 51 – 6,0–8,0 мг, 19 – 12,0–16,0 мг та 3 – 24,0–32,0 мг на день. Лише у 7 пацієнтів метилпреднізолон не входив у лікувальний комплекс.

Усіх пацієнтів обстежували відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації пацієнтів із ревматоїдним артритом», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 11.04.2014 р. № 263. Додатково визначали рівень 25(OH)D в сироватці крові. Активність РА оцінювали за шкалою Disease Activity Score (DAS) 28 із включенням у формулу для розрахунку значення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) – DAS28- ШОЕ [8, 10].

Для верифікації діагнозу дефіциту й недостатності вітаміну D використовували останню класифікацію, прийняту Міжнародним інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, згідно з якою зниження рівня вітаміну D діагностують за рівня 25(OH)D в сироватці крові нижче 30,0 нг/мл, а рівень 25(OH)D в сироватці крові в діапазоні 30,0–50,0 нг/мл уважають нормою [5].

Рівень 25(OH)D в сироватці крові оцінювали залежно від деяких клінічно вагомих показників: тривалості РА, клінічних ознак захворювання, наявності чи відсутності ревматоїдного фактора (РФ) в сироватці крові (серопозитивний/серонегативний РА), деяких інших лабораторних показників активності [ШОЕ, С-реактивного білка (СРБ), антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (А-ССР)], ступеня активності, функціональної недостатності суглобів, Rtg-стадії, наявності чи відсутності ускладнень, дози метилпреднізолону, метотрексату, яку вживали пацієнти.

Усі клінічні дослідження виконували відповідно до вимог належної клінічної практики. Учасникам досліджень пояснювали умови дослідження, пропонували ознайомитися з «Листом інформації для пацієнта», брали в них письмову згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз проводили з визначенням параметричних і непараметричних критеріїв. Під час аналізу використовували пакети програм Statistica 6.0. Отримані результати представлені відповідно до характеру їх розподілу: за нормального (за критерієм Х. Ліліфорса) – у вигляді середнього значення й середнього квадратичного відхилення (M ± SD), за відмінного від нормального – у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху [LQ-UQ]. За нормального розподілу для перевірки гіпотези про рівність середніх значень двох груп змінної використовували критерій Стьюдента (t). Якщо розподіл змінної не відповідав нормальному, дві незалежні групи досліджуваної змінної порівнювали за допомогою тесту Ф. Вілкоксона – Х. Манна – Д. Вітні. Для оцінки зв'язку між змінними використовували кореляційний аналіз К. Пірсона (r). Відносний ризик (ВР) обчислювали на основі таблиць кростабуляції за формулою: ВР = (a/A) / (c/B). Для кожного з цих показників окремо визначали довірчий інтервал (ДІ 95,0 %). Для дослідження впливу декількох чинників, а також їх комбінацій на досліджуваний показник застосовували багатофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Нульову гіпотезу відкидали за рівня $p \leq 0,05$ для кожного з використаних тестів.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження у 92,4 % оглянутих діагностовано зниження рівня вітаміну D (рис. 1).

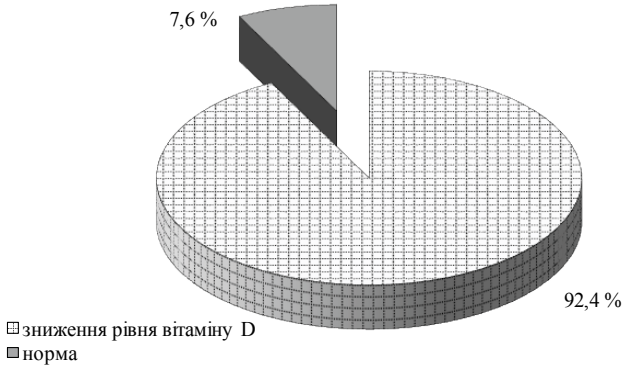


Рис. 1. Діаграма розподілу пацієнтів із ревматоїдним артритом за рівнем вітаміну D.

Аналіз результатів дослідження середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА, залежно від тривалості основного захворювання, не виявив зв'язку між досліджуваними показниками ($r = –0,02$, $p = 0,86$). Не зафіксовано також достовірної різниці ($p > 0,05$) вмісту 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів, тривалість захворювання у яких не перевищує 5 років (19,00 ± 9,65 нг/мл) порівняно з тими, тривалість РА у яких становить 5–10 (19,72 ± 9,37 нг/мл), 10–15 (19,09 ± 9,93 нг/мл) та понад 15 років (18,39 ± 7,37 нг/мл).

Проаналізовано клінічні ознаки втягнених у патологічний процес суглобів залежно від рівня 25(OH)D в сироватці крові. Виявлено зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та кількістю уражених суглобів хворого з РА ($r = –0,21$, $p < 0,04$), проте такої залежності не констатовано щодо кількості набряклих суглобів ($r = –0,20$, $p > 0,06$).

Не отримано також достовірної різниці показника 25(OH)D в сироватці крові залежно від варіанта РА. Так, у хворих із серопозитивним варіантом РА середній рівень 25(OH)D в сироватці крові становив 18,51 ± 8,87 нг/мл, а з серонегативним – 21,46 ± 10,06 нг/мл ($p > 0,05$).

Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та деякими лабораторними показниками активності хвороби. Зокрема, зафіксовано негативний достовірний кореляційний

зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками DAS-28 ($r = –0,36$, $p < 0,001$), ШОЕ ($r = –0,26$, $p < 0,05$) і СРБ ($r = –0,24$, $p < 0,05$) у хворих на РА. Не виявлено такого зв'язку між рівнем РФ ($r = –0,07$, $p = 0,66$) та А-ССР ($r = –0,04$, $p = 0,77$).

Вивчали залежність ступенів активності захворювання від середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові. Так, аналіз середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із різним ступенем активності РА показав, що у хворих із активністю III ступеня середній рівень 25(OH)D в сироватці крові був достовірно нижчим, порівняно з тими, в кого хвороба була з мінімальною активністю (16,6 ± 9,3 проти 22,6 ± 9,7 нґ/мл) (рис. 2).

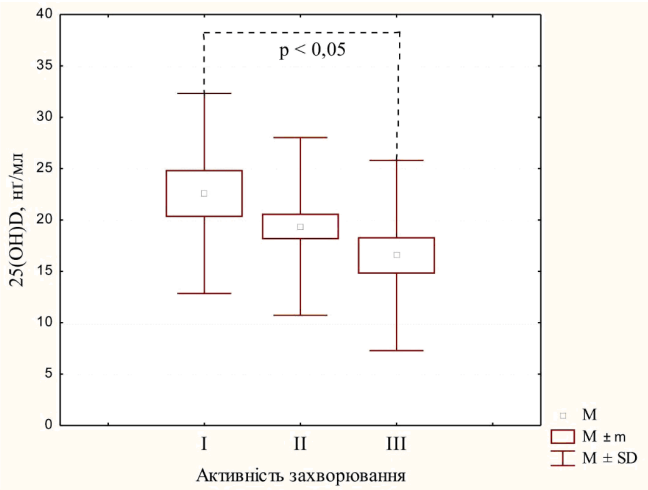


Рис. 2. Діаграма середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів залежно від активності ревматоїдного артриту.

За результатами дослідження, ризик мати високу активність РА достовірно збільшується за рівня 25(OH)D в сироватці крові менше 20,0 нґ/мл: ВР = 3,00 (ДІ 95,0 %; 1,01–8,86; $p < 0,05$).

Аналіз залежності показників функціональної недостатності суглобів від рівня 25(OH)D в сироватці крові не виявив достовірної різниці між середнім рівнем 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів з I і III ступенем функціональної недостатності суглобів (21,15 ± 8,42 нґ/мл і 17,98 ± 11,60 нґ/мл відповідно).

Під час порівняння рівня 25(OH)D в сироватці крові та рентґен-стадії захворювання у хворих на РА з'ясовано, що найвищий рівень 25(OH)D в сироватці крові був у пацієнтів із I стадією захворювання (25,73 ± 8,29 нґ/мл), що на 24,5 % більше порівняно зі середнім показником у хворих із II (19,43 ± 8,77 нґ/мл) та на 39,2 % – у хворих із III (15,62 ± 8,34 нґ/мл) стадією захворювання (рис. 3).

Середній рівень 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів із РА, які мали ускладнення, становив 18,14 ± 10,26 нґ/мл і достовірно не відрізнявся від його середнього показника в тих хворих, у яких РА був неускладненим (20,24 ± 8,13 нґ/мл).

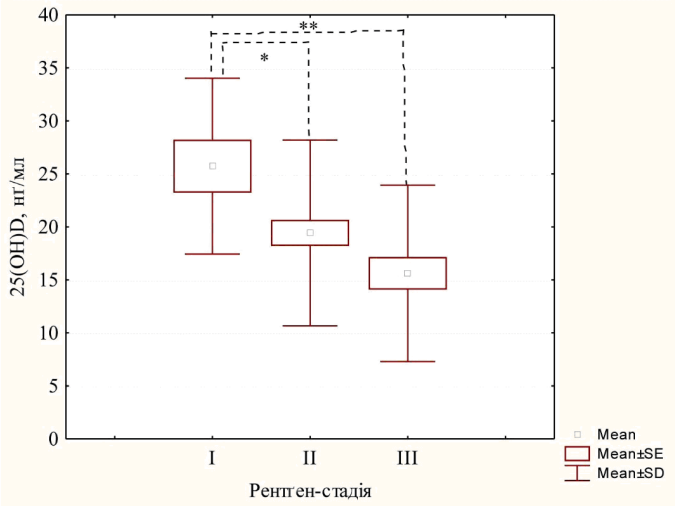


Рис. 3. Діаграма середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від рентґенологічної стадії захворювання.

Досліджено залежність рівня 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів, що вживали метотрексат, порівняно з хворими, які його не вживали. Не виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$) вмісту 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів, які не отримували метотрексат (18,87 ± 9,53 нґ/мл), порівняно з хворими, що вживали до 10,0 мґ/тиждень (19,56 ± 8,14 нґ/мл), і з тими, що отримували 15,0 мґ на тиждень (19,25 ± 10,38 нґ/мл).

Вивчали вміст 25(OH)D в сироватці крові у хворих на РА залежно від дози метилпреднізолону (рис. 4). Як бачимо з рис. 4, не виявлено достовірних відмінностей у рівні 25(OH)D залежно від середньодобової дози метилпреднізолону.

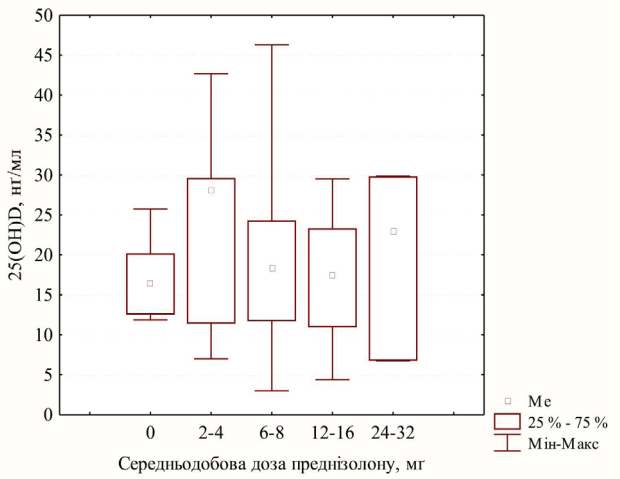


Рис. 4. Діаграма середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від середньодобової дози метилпреднізолону.

Висновки. Зниження рівня вітаміну D зафіксовано в 92,4 % хворих із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту. У хворих на ревматоїдний артрит рівень 25(OH)D в сироватці крові достовірно корелює

з показниками DAS-28 ($r = –0,36$, $p < 0,001$), зокрема, кількістю уражених суглобів ($r = –0,21$, $p < 0,04$), швидкістю осідання еритроцитів ($r = –0,26$, $p < 0,05$) і СРБ ($r = –0,24$, $p < 0,05$), а середній рівень 25(OH) D в сироватці крові достовірно нижчий у хворих на ревматоїдний артрит максимального ступеня активності, порівняно з тими, в кого хвороба має мінімальну активність (16,6 ± 9,3 проти 22,6 ± 9,7 нг/мл). Ризик високої активності ревматоїдного артриту достовірно зростає за рівня 25(OH)D в сироватці крові менше 20,0 нг/мл: відносний ризик = 3,00 (довірчий інтервал 95,0 %; 1,01–8,86; $p < 0,05$).

Список літератури

1. Дефіцит і недостатність вітаміну D : епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюка, П. Плудовські. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2014. – 256 с. (The Deficit and the Lack of Vitamin D: Epidemiology, Diagnosis, Prevention and Treatment / ed. V. Povorozniuk, P. Pludovski. – Donetsk : Publisher O. Zaslavskyy, 2014. – 256 p.).
2. Рівень 25 (OH) вітаміну D у дорослого населення різних регіонів України / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька, Ф. В. Климовицький [та ін.] // Проблеми остеології. – 2011. – Т. 14, № 4. – С. 3–8 (The Level of 25(OH) Vitamin D in Adults of the Different Regions of Ukraine / V. Povoroznyk, N. Balatska, F. Klymovytskyy [et al.] // Problems of the Osteology. – 2011. – Vol. 14, N 4. – P. 3–8).
3. Arnson Y. Vitamin D and autoimmunity : new aetiological and therapeutic considerations / Y. Arnson, H. Amital, Y. Shoenfeld // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1137–1142.
4. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity / M. Hewison // Clinical endocrinology. – 2012. – Vol. 76, N 3. – P. 315–325.
5. Holick M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an edrocrine society clinical practice / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 7. – P. 191–193.
6. Holick M. F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health / M. F. Holick // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81, N 3. – P. 353–373.
7. Maruotti N. Vitamin D and the immune system / N. Maruotti, F. P. Cantatore // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37, N 3. – P. 491–495.
8. Remission and active disease in rheumatoid arthritis : defining criteria for disease activity states / D. Aletaha, M. M. Ward, K. P. Machold [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2005. – Vol. 52, N 9. – P. 2625–2636.
9. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases / P. Szodoray, B. Nakken, J. Gaal [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2008. – Vol. 68, N 3. – P. 261–269.
10. The DAS28 Score. National Rheumatoid Arthritis Society. Available online: http://www.nras.org.uk/about_rheumatoid_arthritis/established_disease/managing_well/the_das28 _score.aspx (accessed on 11 September 2011)
11. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population : evidence from a cross-sectional population survey / K. Atherton, D. J. Berry, T. Parsons [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, N 6. – P. 817–822.
12. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases : results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study / A. Urruticoechea-Aranal, M. Martín-Martínez, S. Castañeda [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2015. – Vol. 17, N 211. – DOI 10.1186/s13075-015-0704-4.
13. Vitamin D : a pleiotropic hormone / A. Verstuyf, G. Carmeliet, R. Bouillon [et al.] // Kidney Int. – 2010. – Vol. 78. – P. 140–145.
14. Zold E. Vitamin D deficiency and connective tissue disease / E. Zold, Z. Barta, E. Bodolay // Vitamins and hormones. – 2010. – Vol. 86. – P. 261–286.

Стаття надійшла до редакції журналу 28.01.2016 р.

Рівень 25(OH)D в сироватці крові хворих із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту та його залежність від деяких клінічно вагомих показників

О. В. Синенький

За останні роки значно зросла зацікавленість впливом вітаміну D на організм людини та його зв'язком із виникненням та перебігом ревматоїдного артриту (РА).

Досліджено рівень 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із полісуглобовою формою РА та його залежність від деяких клінічно вагомих показників.

Обстежено 93 пацієнтів із полісуглобовою формою РА віком від 27 до 80 років. Серед оглянутих переважали жінки (74,2 %). Середній вік жінок – 53,45 ± 11,16 року, чоловіків – 53,29 ± 12,06 року ($p > 0,05$). Виявлено, що у 92,4 % хворих на РА діагностується зниження рівня вітаміну D. У хворих на РА рівень 25(OH) D в сироватці крові достовірно корелює з показниками DAS-28 ($r = –0,36$, $p < 0,001$), зокрема, кількістю уражених суглобів ($r = –0,21$, $p < 0,04$), швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) ($r = –0,26$, $p < 0,05$) та С-реактивним білком (СРБ) ($r = –0,24$, $p < 0,05$), а середній рівень 25(OH)D в сироватці крові достовірно нижчий у хворих на РА максимального ступеня активності, порівняно з тими, в кого хвороба має мінімальну активність (16,6 ± 9,3 проти 22,6 ± 9,7 нг/мл).

Зниження рівня вітаміну D можна розглядати як один із чинників погіршення перебігу РА, що обґрунтовує його введення у комплексне лікування таких пацієнтів.

Ключові слова: полісуглобова форма ревматоїдного артриту, клінічний перебіг, зниження рівня вітаміну D.

25(OH)D Level in Patients with Polyarticular Form of Rheumatoid Arthritis and its Dependence on Certain Clinically Significant Parameters

O. Synenkyi

Introduction. Vitamin D has multiple physiological functions in the human organism and is associated with the pathogenesis of several autoimmune diseases including rheumatoid arthritis.

The aim of the study was to evaluate the the level of 25(OH)D in the serum of patients with polyarticular form of rheumatoid arthritis and its dependence on certain clinically significant parameters.

Materials and research methods. The study included 93 patients with rheumatoid arthritis, 74.2 % were women. Mean age of women was 53.45 ± 11.16 and of men – 53.29 ±12.06 yrs old. Mean duration of the disease was 8,59 ± 5,99 yrs. Subjects suffering from liver and kidney insufficiency and those who had received vitamin D in the previous 3 months have been excluded. Disease activity was assessed by DAS-28, joint pain degree, morning stiffness time and laboratory measures including erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP). 25(OH) D level was evaluated by electrochemiluminescence method. The level of 25(OH)D in serum was evaluated depending on some clinically important parameters: duration of rheumatoid arthritis, clinical signs of the disease, presence or absence of rheumatoid factor in serum (seropositive/seronegative rheumatoid arthritis), some other laboratory parameters of the activity of the process [ESR, CRP, antibodies to cyclic citrullinated peptide (A-CCP)], the degree of activity, functional failure of the joints, Rtg-stage, presence or absence of complications, the dose of methylprednisolone, methotrexate, which were received by patients.

Results of the investigation and their discussion. In patients with rheumatoid arthritis the frequency of vitamin D decrease was 92.4 %. The level of 25(OH)D was significantly associated with DAS-28 (r = -0.36, p = 0.001), including the amount of the injured joints (r = -0,36, p < 0,001), ESR level (r = -0.26, p < 0.05), CRP level (r = -0.24, p < 0.05). The mean level of 25(OH)D in serum is significantly lower in patients with rheumatoid arthritis of maximum degree activity, compared with those in whom the disease has minimal activity (16,6 ± 9,3 vs 22,6 ± 9,7 ng/ml). The risk of high disease activity is in patients with vitamin D level less than 20,0 ng/ml: RR = 3.00 (95,0 % CI; 1.01-8.86, p < 0.05).

Conclusions. In patients with rheumatoid arthritis the level of vitamin D was decreased in majority of the patients. The level of 25(OH)D was significantly associated with DAS-28, including the amount of the injured joints, ESR, CRP level. The mean level of 25(OH)D in serum was significantly lower in patients with rheumatoid arthritis of maximum degree activity, compared with those in whom the disease has minimal activity. The risk of high disease activity was greater in patients with vitamin D level less than 20,0 ng/ml. Vitamin D deficiency can be an important factor in worsening of rheumatoid arthritis. Vitamin D supplementation is needed to be recommended for treatment of the patients with rheumatoid arthritis routinely.

Keywords: rheumatoid arthritis, clinical course, decreased level of vitamin D.

УДК 616–039.51

О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге)

Для стандартизації наукових досліджень коморбідних захворювань запропоновано 13 індексів [69, 79, 100]:

1. Індекс M. E. Charlson (M. E. Charlson Index) [17, 58, 59]. 2. Модифікований індекс M. E. Charlson – у 1992 р. R. A. Deyo додав у загальноприйняту шкалу хронічні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) і стадії хронічної серцевої недостатності [73]. 3. Кумулятивна шкала рейтингу захворювання (Cumulative Illness Rating Scale – CIRS), яка оцінює стан усіх систем організму без специфічних діагнозів, розроблена в 1968 р. B. S. Linn, стала революційним відкриттям, оскільки дала можливість лікарям оцінювати кількість і важкість хронічних захворювань у структурі коморбідного статусу пацієнтів [17, 99]. 4. Система CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) – різновид системи CIRS у хворих літнього віку, запропонований у 1991 р. M. D. Miller, що враховує вік хворих і специфіку хвороб літнього віку [105, 106]. 5. Індекс A. D. Kaplan – A. Feinstein, створений у 1973 р. на основі вивчення впливу супутніх захворювань на п'ятирічне виживання хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [17, 92]. 6. Індекс поєднаних захворювань (Index of Coexisting Disease – ICED), за допомогою якого можна визначити ступінь важкості захворювання та непрацездатності. Спочатку, в 1993 р., він був розроблений S. Greenfield для оцінки коморбідності хворих зі злоякісними новоутвореннями, а відтак і для інших категорій пацієнтів [83]. 7. Індекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), розроблений у 2002 р., зосереджує увагу на захворюваннях, які найчастіше трапляються у старших осіб [78]. 8. Індекс FCI (Functional Comorbidity Index), розроблений у 2005 р., допомагає оцінити функціональні коморбідні розлади [64, 85]. 9. Індекс TIBI (Total Illness Burden Index) розроблений у 2007 р. Проте достовірної інформації стосовно його застосування немає [72, 100]. 10. Індекс тягаря захворювань [The Burden of Disease Index (BODI)] складається з 59 категорій захворювань, вибраних на основі літературного огляду та спостережень трьох лікарів і медсестри, в основі яких – стандартизовані принципи оцінки симптомів, ускладнень захворювань, необхідності й труднощів лікування [78]; 11. Індекс важкості захворювання Медичного центру Герцогського університету [Duke University Medical Center, Durham, USA – The Duke Severity of Illness (DUSOI) index] розроблено для оцінювання стану амбулаторних хворих на етапі первинної ланки допомоги, за аналізом історії хвороби, але згодом змінено для використання й за умови безпосереднього контакту між пацієнтом і лікарем [57, 116]. 12. Індекс А. П. Холстрома (A. P. Hallstrom index) розроблений, щоб допомогти спрогнозувати виникнення певних захворювань після зупинення серця [121]. 13. Індекс A. Elixhauser (Elixhauser-index, або Elixhauser Score Work) розроблений з використанням адміністративних баз даних стаціонарів штату Каліфорнія (N = 1779167). За допомогою цього індексу створено перелік 30 супутніх захворювань на основі кодування МКХ-9, з урахуванням показників впливу тривалості перебування в стаціонарі, смертності, зміни стану хворих різних груп. Окрім цього, систематичний огляд та порівняльний аналіз показує, що серед різних індексів коморбідних захворювань Elixhauser-index є найкращим предиктором ризику смерті для пацієнта, особливо упродовж 30 днів від часу шпиталізації [126].

Розуміючи важливість для клінічної медицини, й насамперед для інтерністів, проблеми коморбідності, колектив кафедри внутрішньої медицини № 1 працює над нею впродовж 40 років. Проаналізовано результати комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження 32 550 хворих терапевтичного профілю (45,0 % жінок та 55,0 % чоловіків віком від 18 до 89 років). Ця інформація лягла в основу концепції нашого розуміння проблеми й була підставою для модифікації класифікації захворювань (рис. 1, 2).

Із огляду на те що сьогодні в світі немає погодженого розуміння суті цієї проблеми, зокрема її класифікації, та уніфікації вживаної термінології, спро-

© Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Абрагамович У. О., 2016

ба систематизувати здобуті знання вимагає подання переліку вживаних нами термінів відповідно до нашого розуміння їх змісту.

Симптом – будь-яка суб'єктивна, невластива здоровому орґанізму відчутна зміна в його роботі або функціях, окрема конкретна скарга хворого, яка є проявом певного захворювання, хворобливого стану або порушення будь-якого процесу життєдіяльності (наприклад, кашель).

Симптомокомплекс – певна кількість симптомів, зазвичай патоґенетично різних, які спостерігаються у хворого в певний період часу й можуть характеризувати певну нозолоґію, її ускладнення або варіанти перебігу. Симптомокомплекс може містити симптоми, що не належать до жодного синдрому, а також бути поєднанням кількох синдромів (наприклад, синдром В. Х. Кандинського – Г. Клерамбо, в якому один із характерних симптомів відсутній, а є два будь-які невластиві для цього синдрому).

Синдром – стійка сукупність симптомів із єдиним патоґенезом, характерних для клінічних проявів певної хвороби, її частини або ж кількох захворювань. Тому синдром не є хворобою як нозолоґічною одиницею, оскільки може мати зв'язок із різними захворюваннями (наприклад, метаболічний синдром, синдром Дж. Л. Дауна).

Хвороба (захворювання) – порушення нормальної життєдіяльності орґанізму, зумовлене функціональними і (або) морфолоґічними (структурними) змінами, які виникають за впливу ендоґенних і (або) екзоґенних чинників (наприклад, гіпертонічна хвороба).

Моноураження – наявність у певної людини лише одного синдрому або нозолоґії (наприклад, гострий бронхіт у пацієнта без наявних у нього інших захворювань).

Коморбідні ураження (бі- та поліморбідні) – наявність у певної людини двох синдромів чи нозолоґій і більше.

Біморбідні ураження – наявність у певної людини двох коморбідних синдромів чи нозолоґій [наприклад, поєднання бронхіальної астми (БА) та кропив'янки].

Поліморбідні ураження – наявність у певної людини трьох коморбідних синдромів або нозолоґій чи більше (наприклад, поєднання нозолоґій – автоімунного тироїдиту, системного червоного вовчака та первинного біліарного цирозу печінки або ж гепато-пульмонального, гепато-лієнального, гепато-ренального синдромів у пацієнта з цирозом печінки).

Каузальні ураження – причина виникнення захворювання відома (постстрептококовий ґломерулонефрит).

Ідіопатичні (ґенуїнні, есенціальні) ураження – причина виникнення захворювання невідома (синдром Г. Шеґрена).

Синдромальні ураження – наявність в орґанізмі одного (моноураження) (наприклад, метаболічний синдром), двох і більше (коморбідні) синдромальних захворювань (наприклад, поєднання постхолецистектомічного та депресивного синдромів).

Нозолоґічні ураження – наявність в орґанізмі однієї (моноураженння) (наприклад, БА), двох і більше (коморбідні) нозолоґічних одиниць (наприклад, поєднання псоріазу та остеоартрозу).

Синдромально-нозолоґічні ураження – поєднання певного (-их) синдромального (-их) захворювання (-ь) та нозолоґії (-ій) в одному орґанізмі (наприклад, поєднання метаболічного синдрому та БА).

Синтропічні коморбідні ураження – поєднання двох і більше синдромів або нозолоґічних одиниць зі спільними ґенетичними і/або етіолоґічними та патоґенетичними механізмами у людини, які можуть, за певних умов, впливати на перебіг один одного (наприклад, ЦД і остеоартроз, системний червоний вовчак і автоімунний тироїдит, подагра та ожиріння).

Несинтропічні захворювання (нейтропії, дистропії, атропії) – синтропічного зв'язку між синдромами та хворобами немає, але вони можуть також поєднуватися в одному орґанізмі у різних комбінаціях та різними видами взаємозв'язку.

Нейтропії (конкурентні, поєднані та інтеркурентні) – випадкові поєднання захворювань в одному орґанізмі (пневмонія та виразкова хвороба дванадцятипалої кишки).

Дистропії – рідкісні поєднання певних захворювань в одному орґанізмі [БА і туберкульоз (ТБ) легень].

Атропії – неможливі поєднання захворювань в одному орґанізмі (лімфо- та мієлопроліферативні захворювання).

Конкурентні захворювання – одночасно наявні у хворого нозолоґічні форми (з гострим або хронічним перебігом), взаємонезалежні за етіолоґією та патоґенезом, що одночасно мають симптоми основного захворювання, кожне з яких саме по собі або через свої ускладнення може призвести до смерті (наприклад, гострий коронарний синдром з елевацією сеґмента ST та гостре порушення мозкового кровообігу за гемораґічним типом).

Поєднані захворювання – захворювання з різними етіолоґією та патоґенезом (з гострим або хронічним перебігом), кожне з яких окремо не може бути чи не є причиною смерті, але, збігаючись за часом виникнення і взаємно обтяжуючи одне одного, призводять до смерті хворого (остеопорозний перелом хірурґічної шийки стегна, гіпостатична пневмонія і ЦД 2-го типу, середньоважкий перебіг).

Інтеркурентні захворювання – виникнення гострого захворювання, етіолоґічно та патоґенетично не зумовленого певною наявною у пацієнта хронічною хворобою (наприклад, ІХС та гостра респіраторна вірусна інфекція).

Вроджені захворювання – ґенетичні захворювання орґанізму та вади розвитку, які є в явній або прихованій формі вже під час народження дитини (синдром А. Марфана).

Вроджені захворювання бувають спадковими й неспадковими. Спадкові виникають через порушення в процесах збереження, передавання та реалізації ґенетичної інформації (наприклад, галактоземія),

неспадкові – внаслідок внутрішньоутробного інфікування чи впливу інших чинників середовища впродовж вагітності матері, а також залежно від періоду внутрішньоутробного розвитку, в який відбувся вплив певного хвороботворного чинника: 1) ембріопатії – ушкодження відбулося в період до 8 тижнів після зачаття (наприклад, анцефалія, вроджений іхтіоз) і 2) фетопатії – ушкодження відбулося в період від 9 тижнів від зачаття й до моменту народження дитини (алкогольний синдром плода, фетальний постінфекційний гепатит).

Набуті захворювання – ті, яких людина «набула» впродовж свого життя після народження, можуть бути: 1) невипадковими (мультифакторіальними) – з ґенетичною схильністю [наприклад, артеріальна гіпертензія (АГ) та ІХС] і 2) випадковими – «набуті» випадково впродовж життя [наприклад, хронічний панкреатит і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)].

Так звані функціональні захворювання – морфологічні зміни в певних орґанах чи тканинах орґанізму відсутні (наприклад, ґастро-езофаґальний рефлюкс та дискінезія жовчовивідних шляхів за гіперкінетичним типом).

Орґанічні – наявні морфологічні зміни в певних орґанах чи тканинах орґанізму, характерні для конкретного захворювання (наприклад, хронічний ґломерулонефрит і гепатит С).

Функціонально-орґанічні – є і функціональні, і орґанічні зміни в певних орґанах чи тканинах орґанізму, характерні для конкретного захворювання (наприклад, дуодено-ґастральний рефлюкс і хронічний ґастрит).

Гомотипові – поєднання захворювань у межах однієї системи орґанізму (одного діаґностичного уґрупування) (наприклад, депресія і дистимія).

Гетеротипові – поєднання захворювань, які ушкоджують різні системи орґанізму (різні діаґностичні уґрупування) (наприклад, депресія і рак).

Одночасні (симультантні) – захворювання, які виникають одночасно [наприклад, подагра та ожиріння (синтропічні), пневмонія та коліт (нейтропічні)].

Почергові (консеквентні) (перше, наступне (-і): друге, третє...) – захворювання, які виникають послідовно, у певному порядку, одне за одним (наприклад, гепатит С та ґломерулонефрит).

Основне ураження – синдром або нозологічна форма, яка сама або внаслідок ускладнень зумовлює першочергову потребу лікування у зв'язку з найбільшою загрозою для життя і працездатності або стала причиною смерті хворого (наприклад, трансмуральний інфаркт міокарда).

Другорядне (-і) ураження (синтропічні) – синдром (-и) або нозологічна (-і) форма (-и), які за важливістю не вимагають першочергового лікування, оскільки не становлять найбільшої загрози для життя й працездатності чи не стали причиною смерті хворого (наприклад, анемія у випадку некомпенсованого цирозу печінки).

Супутнє (-і) ураження (несинтропічні) – синдром (-и) або нозологічна (-і) одиниця (-і), яка (-і) не має (-ють) спільних етіологічних і патоґенетичних зв'язків з основним захворюванням, і має (-ють) іншу номенклатурну рубрифікацію [наприклад, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) та інфаркт міокарда].

Ускладнення – вторинні, асоційовані з основним захворюванням, передбачувані або ж непередбачувані, деколи як наслідки проведених діаґностичних заходів чи лікування синдром (-и), нозологія (-ї), які маніфестують якісно іншими від традиційних проявів основного захворювання функціональними та/або орґанічними показниками, погіршують перебіг хвороби, а деколи можуть стати причинами смерті (наприклад, набряк легень як ускладнення інфаркту міокарда) (рис. 2).

Ускладнення можуть бути синдромальними (наприклад, гепато-лієнальний синдром унаслідок цирозу печінки) та нозологічними (наприклад, жирова тромбоемболія легеневої артерії внаслідок перелому стегнової кістки).

За кількістю ускладнень розрізняють моноускладнення (кардіоґенний шок унаслідок інфаркту міокарда), подвійне ускладнення (кардіоґенний шок та виникнення аневризми аорти внаслідок інфаркту міокарда), поліускладнення (синдром В. Дресслера, аневризма аорти й атріовентрикулярна блокада II ступеня внаслідок інфаркту міокарда).

За часом виникнення розрізняють безпосередні, ранні, пізні та віддалені ускладнення.

Безпосередні ускладнення – ускладнення, що виникають одразу після початку захворювання (наприклад, повна атріовентрикулярна блокада внаслідок інфаркту міокарда) або в момент проведення операційного втручання (наприклад, інтраопераційна кровотеча, шок).

Ранні ускладнення – ускладнення, що виникають у гострому періоді, на початковій стадії захворювання (наприклад, гостра ниркова недостатність унаслідок опікової хвороби) або в ранній післяопераційний період (наприклад, післяопераційний абсцес).

Пізні ускладнення – ускладнення, що виникають не в гострому періоді чи на початковій стадії захворювання, а на наступних етапах його перебігу, переважно в період від 1 до 5 років після початку хвороби (наприклад, посттравматичні рубцеві контрактури суглобів, поствиразкова рубцева деформація цибулини дванадцятипалої кишки) чи проведеної операції (наприклад, післяопераційні нориці).

Віддалені ускладнення – виникають у період після п'яти років від моменту виникнення захворювання (наприклад, віддалені наслідки променевої хвороби) чи проведеної операції (наприклад, постґастрорезекційна хвороба).

Ускладнення можуть мати відомий механізм виникнення (наприклад, набряк легень унаслідок інфаркту міокарда) або ще достовірно не з'ясований (наприклад, міґренозний (-а) інфаркт/ішемія).

Із огляду на те що ускладнення часто можуть бути зумовлені не власне захворюванням, а ятроґенними чинниками, доцільно виокремити:

1) синтропічні ускладнення – синдроми (наприклад, синдром гіперкоаґуляції внаслідок значного зневоднення у випадку холери, синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання), чи нозолоґії (наприклад, гемораґічний інсульт), які виникають унаслідок несприятливого перебігу захворювання; можуть бути на певних етапах симптомом, синдромом, а згодом ставати окремою нозолоґією (наприклад, інфаркт міокарда, кардіоґенний шок).

2) несинтропічні ускладнення – синдроми чи нозолоґії, які є наслідком проведення певних діаґностичних процедур або лікування, за відсутності проведення яких ці ускладнення не виникали б або їх важкість була б значно меншою (наприклад, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу внаслідок проведення езофаґоґастродуоденофіброскопії).

Ускладнення можуть бути так званими функціональними (наприклад, ґастроезофаґальний рефлюкс), орґанічними (наприклад, синдром В. Дресслера), функціонально-орґанічними (наприклад, післявакцинальні ускладнення); гомо- (наприклад, інфаркт міокарда і фібриляція шлуночків) чи гетеротиповими (наприклад, діабетична полінейропатія у пацієнтів з ЦД); проґнозованими чи непроґнозованими.

Проґнозоване захворювання/ускладнення – проґноз передбачуваний (позитивний проґноз – поліпшення стану або видужання, неґативний проґноз – погіршення стану або смерть);

Непроґнозоване захворювання/ускладнення – проґноз невідомий або ж його перебіг спроґнозувати неможливо.

Запропонована нами **класифікація** передбачає, що всі захворювання або ж синдроми можна поділити на:

- моноураження;
- коморбідні ураження (рис. 1, *а*).

Моноураження (рис. 1, *б*):

I. За причиною виникнення:
- каузальне;
- ідіопатичне (ґенуїнне, есенціальне).

II. За клінічним варіантом уражень:
- синдромальне;
- нозолоґічне.

III. За походженням:
- вроджене:
  - спадкове;
  - неспадкове:
    - ~ембріопатії;
    - ~фетопатії;
- набуте:
  - невипадкове;
  - випадкове.

IV. За наявністю морфолоґічних змін:
- так звані функціональні;
- орґанічні;
- функціонально-орґанічні.

V. За наявністю ускладнень:
- ускладнене;
- неускладнене.

VI. За проґнозом:
- проґнозоване:
  - позитивний проґноз:
    - ~поліпшення;
    - ~видужання;
  - неґативний проґноз:
    - ~погіршення;
    - ~смерть;
- непроґнозоване.

Коморбідні ураження (рис. 1, *в*):

I. За кількістю:
- біморбідні;
- поліморбідні.

II. За причиною виникнення:
- каузальні;
- ідіопатичні (ґенуїнні, есенціальні).

III. За клінічним варіантом уражень:
- синдромальні;
- нозолоґічні;
- синдромально-нозолоґічні.

IV. За взаємозв'язком між захворюваннями:
- синтропічні;
- несинтропічні:
  - нейтропічні:
    - ~ конкурентні;
    - ~ поєднані;
    - ~ інтеркурентні;
  - дистропічні;
  - атропічні.

V. За походженням:
- вроджені:
  - спадкові;
  - неспадкові:
    - ~ембріопатії;
    - ~фетопатії.
- набуті:
  - невипадкові;
  - випадкові.

VI. За наявністю морфолоґічних змін:
- так звані функціональні;
- орґанічні;
- функціонально-орґанічні.

VII. За залученням у процес орґанів і систем:
- гомотипові;
- гетеротипові.

VIII. За черговістю виникнення:
- одночасні (симультантні);
- почергові (консеквентні):
  - перше;
  - наступне (-і): друге, третє...

IX. За симптоматичною домінантністю:
- основне й другорядне (для синтропій);
- основне й супутнє (для несинтропічних уражень).

X. За наявністю ускладнень:
- неускладнене;
- ускладнене:

УСКЛАДНЕННЯ (рис. 2):
- за обсягом уражень:
  ~синдромальні;
  ~нозологічні;
- за кількістю:
  ~ моноускладнення;
  ~ подвійні (дуальні) ускладнення;
  ~ поліускладнення;
- за часом виникнення ускладнень:
  ~безпосередні;
  ~ранні;
  ~пізні;
  ~віддалені;
- за інформацією про механізм виникнення:
  ~зі з'ясованим механізмом виникнення;
  ~з нез'ясованим механізмом виникнення.
- за механізмом виникнення:
  ~синтропічні;
  ~несинтропічні;
- за наявністю морфологічних змін:
  ~так звані функціональні;
  ~органічні;
  ~функціонально-органічні;
- за залученням у процес органів і систем:
  ~гомотипові;
  ~гетеротипові;
- за прогнозом ускладнень:
  ~прогнозоване:
    - позитивний прогноз:
      ◦ поліпшення;
      ◦ видужання;
    - негативний прогноз:
      ◦ погіршення;
      ◦ смерть;
  ~непрогнозоване.

XI. За прогнозом:
- прогнозоване:
  ~позитивний прогноз:
    ◦ поліпшення;
    ◦ видужання;
  ~негативний прогноз:
    ◦ погіршення;
    ◦ смерть;
- непрогнозоване.

Подана класифікація важлива для практичної медицини, адже може допомогти лікареві систематизувати й комплексно оцінити певне захворювання, визначити масштаб охоплення патологічним процесом певних органів чи систем органів, почерговість виникнення захворювань, можливість чи, навпаки, алогічність причинно-наслідкового зв'язку між ними, а відтак провести всі необхідні діагностичні процедури відповідно до їх важливості для діагностики, призначити лікування без вдавання до поліпрагмазії й отримати позитивний результат цього лікування.

Як **приклади** формулювання **діагнозів** подаємо декілька зразків відповідно до наведеної класифікації.

1. Моноураження:

«Бронхіт: гострий; ДН*: 0 ступеня».

2. Коморбідні ураження:

а) біморбідні синтропічні: «Бронхіальна астма: персистивна; середньої важкості, фаза нестійкої ремісії; ДН*: за обструктивним типом, II ступеня. Кропив'янка: алергічна (Ig E-залежна); медикаментозна (на аспірин); гострий перебіг; urticaria annularis; генералізована; середнього ступеня важкості. ФКТХ** II»**;**

б) поліморбідні синтропічні захворювання (нозології): «Тироїдит: автоімунний; гіпотироз; фаза декомпенсації. Системний червоний вовчак: активна фаза, активність I ступеня; з ураженням шкіри та придатків (дифузна алопеція), суглобів (поліартрит із переважним ураженням дрібних суглобів кистей, колінних, кульшових суглобів, Rtg-стадія I-II, ФНС***), судин (синдром Рейно), імунологічними (ANA****, anti-ds DNA-positiv*****) порушеннями, із синдромом «сухого ока» обох очей. Цироз печінки: первинний біліарний; II стадія; 2-й ступінь ушкодження печінки (печінково-клітинна недостатність, II); з ураженням центральної нервової системи (печінкова енцефалопатія, II ступеня), системи гемостазу (коагулопатія, II ступеня); швидкий, хвилеподібний перебіг з негативною динамікою. ФКТХ III»;

в) поліморбідні синтропічні захворювання (синдроми): «Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології; 2-й ступінь ушкодження печінки (печінково-клітинна недостатність); ускладнений гепато-ренальним синдромом II типу, гепато-пульмональним, гепато-лієнальним синдромами; швидкий, хвилеподібний перебіг з негативною динамікою; ФКЦХ****** II»;

г) біморбідні несинтропічні нейтропічні конкурентні: «ІХС: гострий коронарний синдром, з елевацією сегмента ST; передньоперегородковий (18.08.2015 р.); гостра фаза; гостра лівошлуночкова недостатність (II клас за T. Killip). Гостре порушення мозкового кровообігу (21.08.2015 р.): за гемораґічним типом; у басейні правої середньомозкової артерії; з лівобічним спастичним геміпарезом; рідкими вторинно ґенералізованими судомними нападами. ФКТХ IV»;

ґ) поліморбідні несинтропічні нейтропічні поєднані: «Перелом: хірургічної шийки правого стегна; у базальній ділянці; без зміщення; неускладнений (14.04.2015 р.). Пневмонія: вторинна (гіпостатична), нозокоміальна, вогнищева, нижньочасточкова, двобічна, клінічна ґрупа III; ДН: за рестриктивним типом, III ступеня. ЦД: 2-й тип; вторинно-інсулінозалежний; важка форма; стадія медикаментозної субкомпенсації; діабетна стопа, ішемічна форма. ФКТХ II»;

д) біморбідні несинтропічні нейтропічні інтеркурентні: «ІХС: дифузний кардіосклероз; СН*******: II А стадія, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ******** – 55,0 %), II ФК********* за NYHA. Гостра респіраторна вірусна інфекція, середньоважкий перебіг; ДН: за змішаним типом, I ступеня. ФКТХ II».

* - дихальна недостатність;
** - функціональний клас терапевтичного хворого;
*** - функціональна недостатність суглобів;
**** - антинуклеарні антитіла;
***** - ДНК-позитивний;
****** - функціональний клас цирозного хворого;
*******- серцева недостатність;
******** - фракція викиду;
*********- функціональний клас.

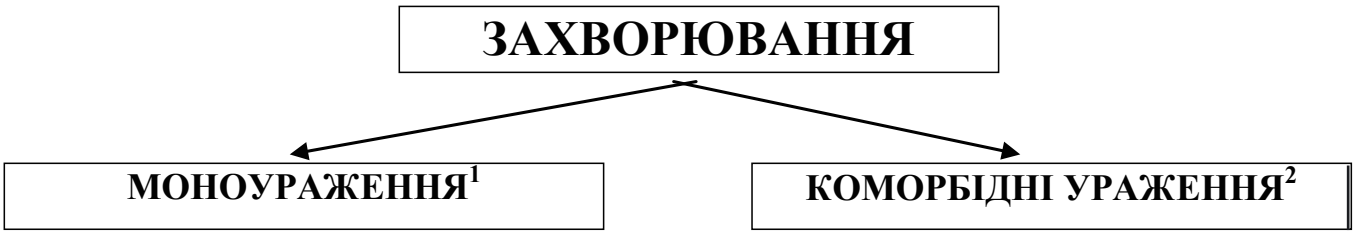


Рис. 1, а. Класифікація захворювань.

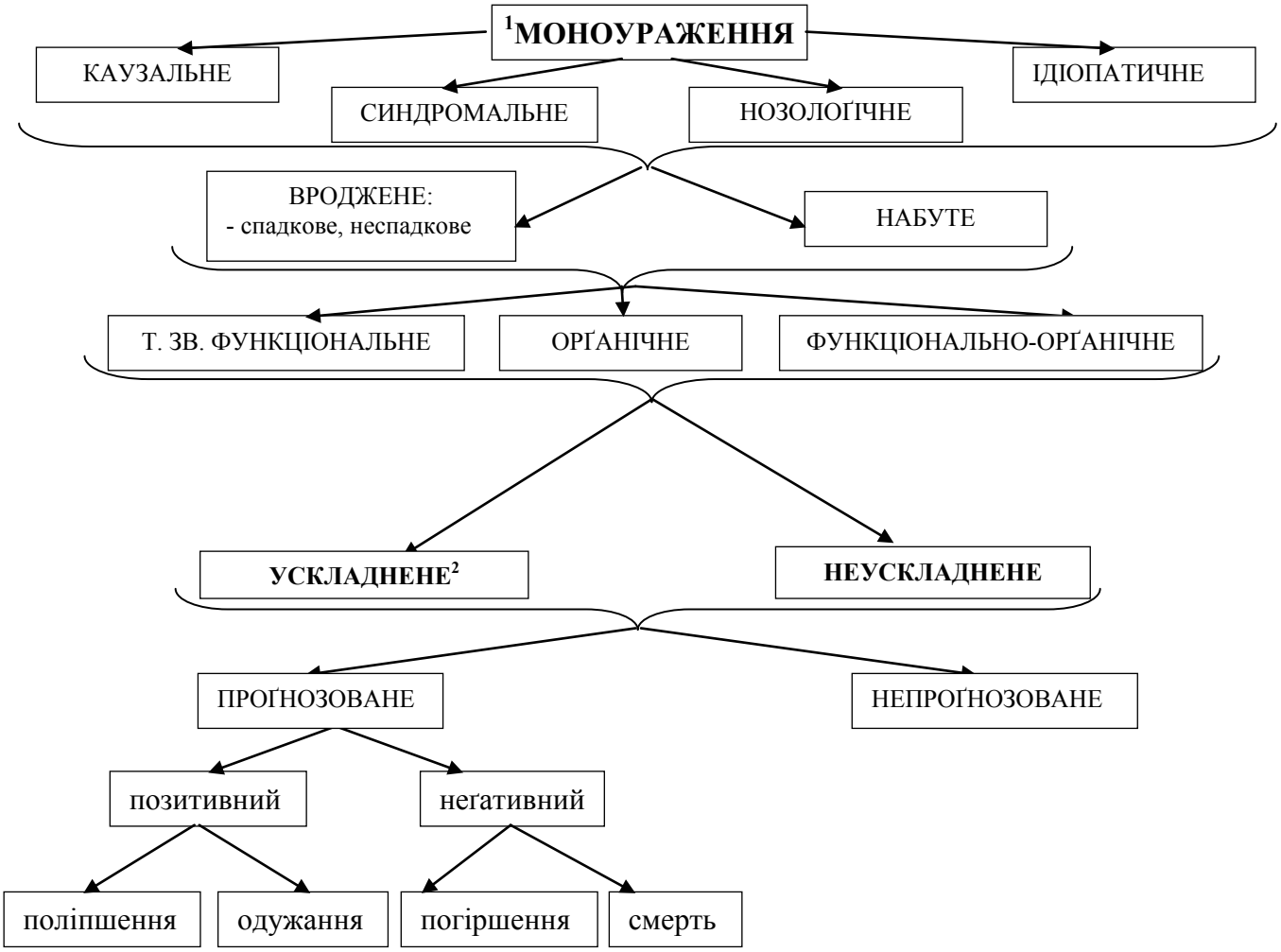


Рис. 1, б. Класифікація моноуражень.

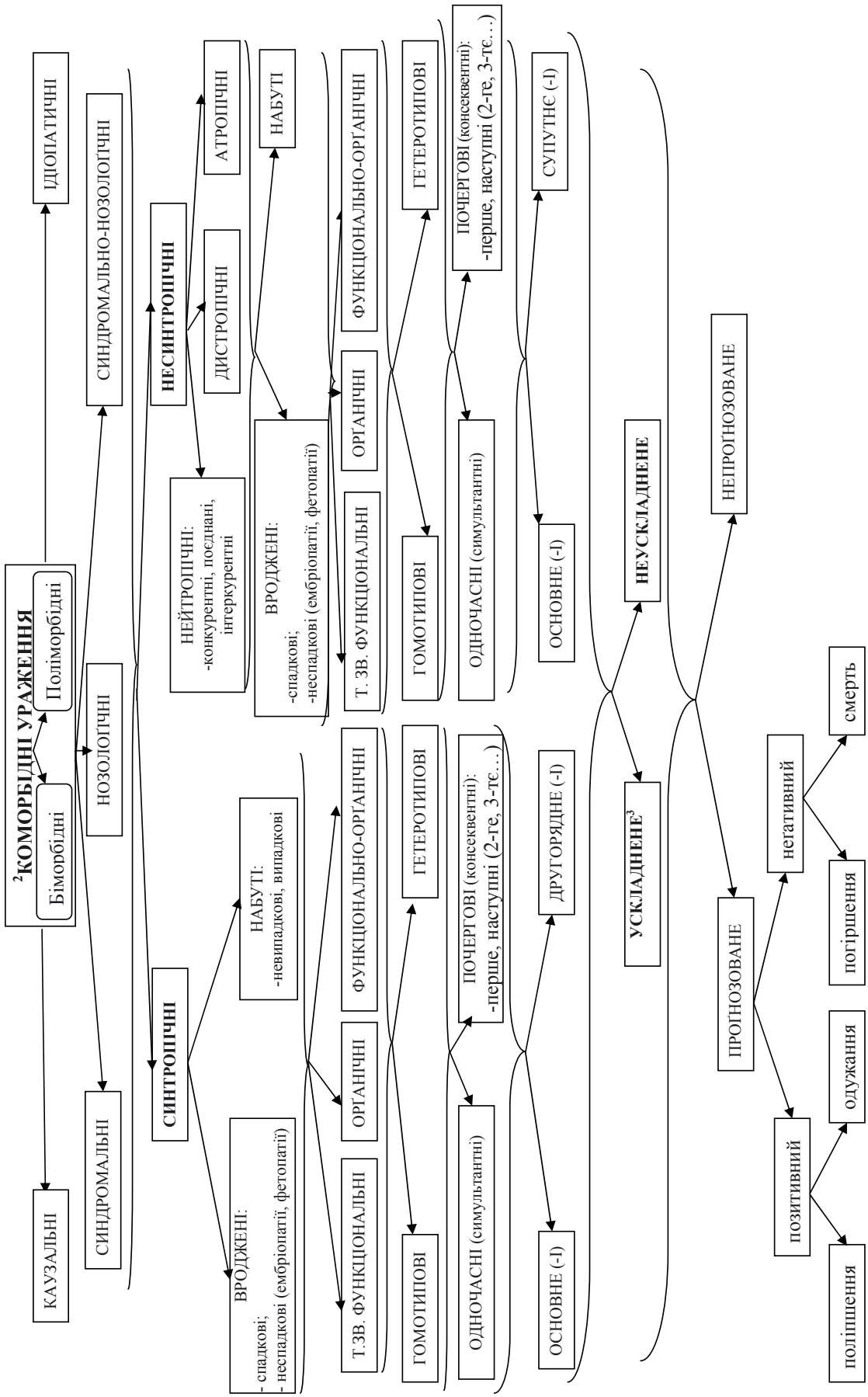


Рис. 1, в. Класифікація коморбідних захворювань.

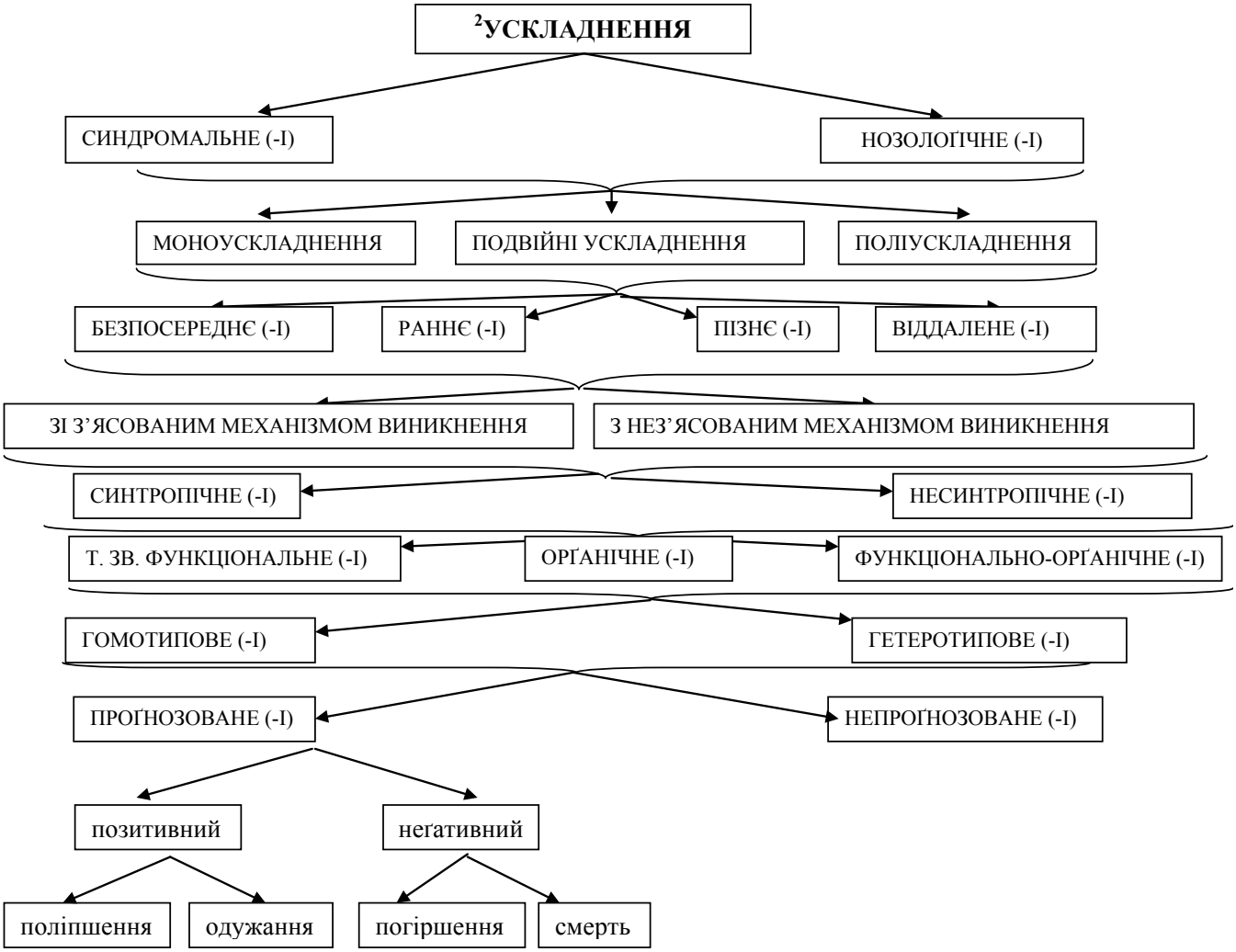


Рис. 2. Класифікація ускладнень.

Висновки. Кількість хворих, що страждають на декілька хвороб, із кожним роком збільшується. Нерідко саме коморбідні ураження погіршують перебіг основного захворювання і/або призводять до його хронізації, спричинюють інвалідизацію та передчасну смерть працездатного населення. За результатами наших напрацювань, коморбідні захворювання поділено на біморбідні (наявність у певної людини двох синдромів чи нозологій) та поліморбідні (наявність у певної людини трьох синдромів чи нозологій і більше), з яких своєю чергою виокремлено синтропічні коморбідні ураження (поєднання двох і більше синдромів або нозологічних одиниць зі спільними ґенетичними і/або етіологічними та патоґенетичними механізмами у людини, які можуть, за певних умов, впливати на перебіг одне одного) та несинтропічні (нейтропії, дистропії, атропії).

З метою оптимізації діаґностично-лікувальної роботи у клінічній практиці доцільно використовувати запропоновану класифікацію коморбідних уражень та їх ускладнень.

Стаття надійшла до редакції журналу 25 січня 2016 р.

Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге)

О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович

Систематизація теоретичних і практичних знань про коморбідні захворювання, а отже, розв'язання цієї проблеми не переходить за межі наукових дискусій, з приводу чого й досі не існує погодженого розуміння її суті та уніфікації вживаної термінології. Для стандартизації наукових досліджень у вивченні коморбідності

як випадкової комбінації в одного пацієнта різних за етіологією та патогенезом захворювань або ж нозологічної синтропії коморбідних захворювань запропоновано 13 індексів.

Проаналізовано джерела літератури, які стосуються питання вивчення коморбідних захворювань і подаючи сучасні погляди вчених стосовно цієї проблеми, на основі чого вибудовано власну систематизацію отриманих фактів. Запропоновано всі захворювання, що виникають в організмі, поділити на моноураження (у певної людини є лише одне захворювання, неускладнене) та коморбідні захворювання (два захворювання і більше у однієї людини), які своєю чергою поділяються на рубрики, залежно від їх кількості, причини виникнення, клінічного варіанту уражень, взаємозв'язку між захворюваннями, поєднаними в одному організмі, походження, наявності морфологічних змін, залучення у процес органів і систем, черговості виникнення, симптоматичної домінантності, наявності ускладнень, прогнозу тощо. Окремо рубрифіковано ускладнення, залежно від їх особливостей.

Подана класифікація важлива для практичної медицини, адже може допомогти лікареві систематизувати й комплексно оцінити певне захворювання, визначити масштаб охоплення патологічним процесом певних органів чи систем органів, почерговість виникнення захворювань, можливість чи, навпаки, алогічність причинно-наслідкового зв'язку між ними, а відтак провести всі необхідні діагностичні процедури відповідно до їх важливості для визначення діагнозу, призначити лікування без вдавання до поліпрагмазії й отримати позитивний результат цього лікування.

Ключові слова: коморбідні захворювання, поліморбідність, класифікація, синтропія.

Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (second notice)

O. Abrahamovych, O. Fayura, U. Abrahamovych

Comorbidity is one of the main problems in modern medicine. But, organizing theoretical and practical knowledge of comorbid diseases, and thus solving the problem as a whole, unfortunately, does not go beyond the scientific debate, about which there is still no coherent understanding of its essence and unification of the used terminology. For standardization of the scientific researches on comorbidity as a random combination of the diseases in one patient, which are different by their etiology and pathogenesis such as nosological syntropy, i.e. natural occurrence of the regular determined diseases combinations, were proposed 12 indices and one simple list of the diseases.

The work analyzes the literature sources, which deal with the study of comorbid diseases and quite thoroughly reflect the current views of the scientists on this issue, based on which was made a systematization of the received facts and was proposed our own classification. It is suggested that all the diseases that occur in the body are divided into monodisease (only one uncomplicated disease in one person) and comorbid disease (2 or more diseases in one person), which, in its turn, are divided into columns, depending on the amount of the diseases, their etiology, clinical variant of the lesions, relationship between the diseases combined in one body, their origin, the presence of morphological changes, involvement of organs and systems into the process, the order of their appearance, symptomatical dominance, the presence of the complications, prognosis and so on.

The given classification is important for the applied medicine, as it can help the doctor to organize and comprehensively assess the disease, to scale the level of injuring of the certain organs or organ systems by the pathological process, the mode of the diseases, the possibility or, conversely, illogicality of the causal connection between them, and then conduct all necessary diagnostic procedures according to their importance for the diagnosis, prescribe treatment without recourse to polypharmacy and get a positive result of this treatment.

The problem of classification of comorbid diseases is very actual now. Despite this fact, the search for the new variants of combinations of the diseases continues, as their combinations can simply be not yet classified syndromal diseases, or vice versa – to be completely incompatible for the appearance and coexistence in one body. This is the key to solve more and more problems for the diagnosis and treatment of the diseases in the field of the practical medicine. That is why a comprehensive study and detailed systematization of the knowledge with our attempt to create the unified classification of the comorbidities are important steps towards the understanding and solving this problem.

Keywords: comorbid diseases, polymorbidity, classification, syntropy.

Список використаної літератури (39 найменувань кирилицею, 107 найменувань латиницею) є в редакції журналу.

УДК 616.379–008.64–06:616.12–008.331.1(100)

М. М. Шимон
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ

Еволюція цільового рівня артеріального тиску у хворих на цукровий діабет: аналіз світового досвіду

В економічно розвинених країнах цукровий діабет (ЦД) посідає четверте місце в рейтинґу найбільш частих причин смерті. Серед хворих на ЦД смертність від інфаркту та інсульту вдвічі-втричі вища порівняно з пацієнтами без ЦД, а також більший ризик виникнення хронічної ниркової недостатності і ретинопатії. До 75,0 % ускладнень діабету внаслідок ураження серцево-судинної системи або нирок зумовлено артеріальною гіпертензією (АГ), яка у пацієнтів із ЦД спостерігається вдвічі частіше, ніж у інших ґрупах пацієнтів [10]. За поєднання ЦД із АГ ризик виникнення ішемічної хвороби серця підвищується в 2–4 рази, інсульту – вдвічі-втричі. Отже, АГ у хворих на ЦД слід якомога раніше діаґностувати й якнайшвидше розпочати лікування.

У 60–90-х роках минулого століття поглиблення знань щодо шкідливого впливу підвищеного артеріального тиску (АТ) на життєво важливі орґани зумовило зміну орієнтирів у лікуванні АГ. Відбулася зміна цільових показників АТ як мети лікування. Якщо в 60-х роках бажаним результатом лікування вважалося зниження АТ до 160/90 мм рт. ст., то в 90-х визначено більш жорсткі кінцеві точки: утримувати АТ в межах 140/90 мм рт. ст. Саме такий рівень АТ донедавна був прийнятий як оптимальний і у хворих на ЦД [6]. Згідно з цими рекомендаціями зниження рівня АТ має важливе значення у запобіганні макро- і мікросудинним ускладненням ЦД.

Розглянемо фундаментальні дослідження, що стали доказовою базою для формулювання рекомендацій щодо цільових рівнів АТ, в тому числі за наявності ЦД. Основною метою дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), результати якого опубліковані в 1998 р., було вивчення впливу гіперґлікемії, підвищеного рівня АТ та основних методів їх корекції на виникнення ускладнень ЦД. Дослідження складалося з двох частин: дослідження контролю ґлікемії та дослідження контролю АТ. У дослідженні взяли участь 5 102 хворі з уперше виявленим ЦД 2-го типу. Доведено, що у хворих, які отримували лікування з більш жорстким контролем рівня АТ (у середньому 144,0/82,0 мм рт. ст.), порівняно з хворими із вищим рівнем АТ (у середньому 154,0/87,0 мм рт. ст.) частота виникнення мікросудинних ускладнень була менша на 37,0 %, макросудинних ускладнень, включаючи інфаркт міокарда, раптову смерть, інсульт і захворювання периферійних артерій, – на 34,0 %, інсультів – на 44,0 % [7].

У 1997 р. завершилося найбільше дослідження HOT (Hypertension Optimal Treatment study), що мало на меті визначення рівня діастолічного АТ (<90,0 <85,0 або <80,0 мм рт. ст.), який потрібно підтримувати, та необхідність уживати ацетилсаліцилову кислоту хворим із АГ для зниження серцево-судинної захворюваності й смертності. До дослідження були включені 18 970 пацієнтів. Виокремлено ґрупу хворих на ЦД 2-го типу (1 501). У цьому дослідженні показано, що оптимальний рівень діастолічного АТ, за якого спостерігалася найменша кількість серцево-судинних катастроф, відповідав 82,6 мм рт. ст. Зниження АТ до цього рівня супроводжувалося зменшенням ризику виникнення серцево-судинних захворювань на 30,0 %, а у хворих на ЦД – майже на 50,0 % [8].

Основна мета дослідження ADVANCE (Action in Diabetesand Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controled Evaluation) – вивчення нарізного й сумісного впливу гіпотензивного (периндоприл + індапамід) та цукрознижувального лікування на ризик макро- і мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу. У дослідження були включені 11 140 пацієнтів. Рівень систолічного АТ в ґрупі інтенсивного контролю був знижений до < 135,0 мм рт. ст., а в ґрупі звичайного контролю він залишався на рівні 140,0 мм рт. ст. Різниця між ґрупами становила 5,6/2,2 мм рт. ст. Слід зазначити, що антигіпертензивне лікування в ґрупі інтенсивного контролю АТ призначали незалежно від

 © Шимон М. М., 2016

початкового рівня АТ. Однак у дослідженні не зафіксовано достовірного зменшення кількості кардіальних, церебральних і периферійних судинних ускладнень. Крім цього, за додаткового лікування периндоприлом не знизилася загальна кількість шпиталізацій. Узявши до уваги цей факт, можна припустити, що вірогідність провідної ролі зниження АТ в зменшенні серцево-судинної смертності цієї катеґорії пацієнтів незначна.

У дослідженні ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [4] у 4 733 хворих на ЦД 2-го типу в ґрупі інтенсивного контролю досягнуто рівня АТ 120 мм рт. ст., тоді як у ґрупі звичайного контролю АТ фіксували на рівні 133 мм рт. ст. Різниці щодо частоти комбінованої точки не виявлено, але рівень інсультів був на 40,0 % достовірно нижчий, ніж у ґрупі звичайного контролю. Ефективність контролю систолічного АТ на рівні 133 мм рт. ст. принципово відрізняється від такої з рівнем АТ 140 мм рт. ст. Таким чином, результати дослідження ACCORD не дають підстав рекомендувати як цільовий рівень систолічного АТ порогове значення 140 мм рт. ст.

Один із найбільших на сьогодні мета-аналіз порівняння ефективності інтенсивного зниження АТ у хворих на ЦД або з порушенням ґлікемії натще/порушенням толерантності до ґлюкози провели дослідники Колумбійського та Нью-Йоркського університетів (штат Нью-Йорк, США) [2]. Результати мета-аналізу, що включав 13 рандомізованих клінічних досліджень 37 736 хворих, показали, що у таких пацієнтів цільовий рівень систолічного АТ від 130 до 135 мм рт. ст. є бажаним. Аналіз результатів за умов більш аґресивного цільового рівня систолічного АТ (≤ 130 мм рт. ст.) виявив неоднорідність показників щодо ураження орґанів-мішеней, при тому що ризик інсульту й надалі зменшувався, але не було жодної вигоди зі зниження ризику інших макро- і мікросудинних подій (ураження серця, нирок та сітківки), а ризик серйозних побічних ефектів навіть зріс.

Дослідження ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [9] – найбільше дослідження, проведене у хворих із високим серцево-судинним ризиком. Воно включало 26 000 хворих, серед пацієнтів із ЦД 2-го типу – 9 603. Особливість дослідження – відсутність цільового рівня АТ і титрування дози лікарських засобів (ЛЗ) (телмісартан, раміприл або їх комбінація). Лікування призначали фіксованими дозами цих ЛЗ, а інші ЛЗ – на розсуд лікаря. Таким чином, результати дослідження дають змогу неупереджено оцінити вплив досягнутого рівня АТ щодо обраного варіанта лікування. Отримані результати показали, що до рівня систолічного АТ 115 мм рт. ст. спостерігалося проґресивне зниження захворюваності на інсульт. На відміну від інсульту, для інших ускладнень фіксувалася J-крива залежності ризику від рівня АТ. Для комбінованої первинної кінцевої точки нижня точка J-кривої містилася близько 129,6 мм рт. ст. (від 122,1 до 137,0 мм рт. ст.) систолічного АТ для хворих на ЦД та 129,0 мм рт. ст. (від 123,9 до 134,1 мм рт. ст.) для пацієнтів без діабету. Для серцево-судинної смерті вона містилася на рівні 135,6 мм рт. ст. (від 130,6 до 140,5 мм рт. ст.) і 133,1 мм рт. ст. (від 128,8 до 137,4 мм рт. ст.) відповідно у хворих на ЦД та пацієнтів без діабету. Не спостерігалося нижньої точки для інфаркту міокарда або інсульту. Досягнення систолічного АТ 130,0 мм рт. ст. замість 140,0 мм рт. ст. знижувало ризик виникнення первинної кінцевої точки на 3,4 % у хворих на ЦД і на 4,0 % у хворих без діабету, для серцево-судинної смерті – на 0,0 і 1,9 %, для інфаркту міокарда – на 3,7 і 0,1 %, інсульту – на 31,4 і 21,7 % відповідно.

У жовтні 2012 р. були опубліковані матеріали Шведського національного реґістру хворих на ЦД, до якого включено 18 512 хворих на ЦД 2-го типу віком 30–75 років. Термін спостереження – 6 років. Це дослідження зосереджувалося насамперед на лікуванні пацієнтів, які не мали ускладнень, серцевої або ниркової недостатності, і показало, що за рівня АТ близько 130,0–135,0/75,0–79,0 мм рт. ст. існує значно менший ризик ускладнень ішемічної хвороби серця, інсульту та інших серцево-судинних захворювань.

Упродовж короткого відтинка часу в 2013 р. опубліковані рекомендації різних професійних спільнот: нові рекомендації Робочої ґрупи з лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension – ESH) і Європейського товариства кардіолоґів (European Society of Cardiology – ESC) [5]; рекомендації Американської асоціації серця (American Heart Association – AHA), Американської колеґії кардіолоґів (American College of Cardiology – ACC) та Центру контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [1]; рекомендації Американського товариства гіпертензії (American Society of Hypertension – ASH) та Міжнародного товариства гіпертензії (International Society of Hypertension – ISH) [3], консенсус ґрупи фахівців зі США щодо курацій пацієнтів з підвищеним рівнем АТ [2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)]. У рекомендаціях ASH/ISH наголошується, що на цей момент немає переконливих доказів «ідеального рівня», до якого варто знижувати АТ, і більшість фахівців схиляються до думки, що немає досліджень, які надійно підтвердили б переваги зниження АТ до рівня 130,0/80,0 мм рт. ст. і менше порівняно зі зниженням АТ до рівня 140,0/90,0 мм рт. ст. і менше серед пацієнтів з ЦД. У рекомендаціях AHA/ACC/CDC як цільовий рівень зазначено рівень АТ ≤ 139,0/89,0 мм рт. ст., але наголошується, що для певної катеґорії пацієнтів, таких як хворі на ЦД, імовірно, доцільні більш низькі показники. Однак у рекомендаціях немає конкретних вказівок на цільові рівні АТ й зазначені коментарі не винесені в алґоритм лікування дорослих із АГ.

Настанова та уніфікований клінічний протокол «Артеріальна гіпертензія», розроблені робочою ґру-

пою МОЗ України на основі рекомендацій Асоціації кардіологів України та затверджені Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., включають такі положення щодо лікування АГ у хворих на ЦД 2-го типу: хворих на ЦД слід лікувати для досягнення систолічного АТ ≤130,0 мм рт. ст. (клас С) і діастолічного АТ <80,0 мм рт. ст. (клас А). Указані цільові рівні АТ такі самі, як і пороговий рівень АТ на початку лікування. Комбіноване лікування з використанням двох ЛЗ першої лінії може розглядатися як початкове лікування у випадках АГ, якщо систолічний АТ на 20,0 мм рт. ст. або якщо діастолічний АТ на 10,0 мм рт. ст. вищий від цільового (клас В).

Отже, попри численні дослідження та рекомендації світових наукових спільнот, сьогодні не існує одностайної точки зору стосовно рівня систолічного та діастолічного АТ у хворих із АГ та ЦД. Концепція «що нижче, то ліпше» і гіпотеза J-подібної залежності зниження АТ є конкурентними й потребують подальшого вивчення.

Список літератури

1. An Effective Approach to High Blood Pressure Control: American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention // J. Amer. Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63, N 12. – P. 1230–1238.
2. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose : observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials / S. Bangalore, S. Kumar, I. Lobach, F. H. Messerli // Circulation. – 2011. – Vol. 123, N 24. – P. 2799–2810.
3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension // J. Clin. Hypertension. – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 3–15.
4. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / H. C. Gerstein, M. E. Miller, R. P. Byington [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2545–2559.
5. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
6. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension : The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, N 6. – P. 1105–1187.
7. Home P. Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes / P. Home // Diabetes Technol. Ther. – 2012. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 33–42.
8. Nilsson P. M. Target blood pressure in diabetes patients with hypertension – what is the accumulated evidence in 2011? / P. M. Nilsson //J. Zhejiang Univ. Sci. B. – 2011. – Vol. 12, N 8. – P. 611–623.
9. ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes : subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) / J. Redon, G. Mancia, P. Sleight [et al.] // J. Amer. Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 59, N 1. – P. 74–83.
10. Ostroumova O. D. The modern view on the treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus : a priority combination of ACE inhibitor and a calcium antagonist / O. D. Ostroumova //. – 2014. – N 53. – P. 18–26.

Стаття надійшла до редакції журналу 10 грудня 2015 р.

Еволюція цільового рівня артеріального тиску у хворих на цукровий діабет: аналіз світового досвіду

М. М. Шимон

Проаналізовані результати міжнародних досліджень та сучасні рекомендації стосовно цільового рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, артеріальний тиск.

Evolution of the Target Blood Pressure in Diabetes: Analysis of International Experience

M. Shymon

The article analyzed the data of the international studies (UKPDS, HOT, ADVANCE, ACCORD and ONTARGET) and modern recommendations of ESC, AHA, ACC and CDC, as well as the recommendations of the Ukrainian association of cardiologists, for the target levels of systolic and diastolic blood pressure. It can be concluded that, despite the numerous studies and recommendations, today there is no unanimous viewpoint regarding the level of systolic and diastolic blood pressure in patients with hypertension and diabetes. The concept of "lower is better" hypothesis and J-shaped blood pressure lowering dependence remain competitive and require further study.

Keywords: hypertension, diabetes, blood pressure.

УДК 616.36–004–02:616.2(048.8)

М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Сучасний погляд на проблему ураження орґанів дихання у хворих на цироз печінки: огляд літератури; опис клінічного випадку

Цироз печінки (ЦП) як соціальна та медична проблема тривалий час не втрачає актуальності. Справжнє поширення ЦП та смертність від нього дуже відрізняються і мають тенденцію до збільшення. За останніх 10 років у розвинених країнах частота цирозів збільшилась на 10,0–15,0 %, а в деяких (Німеччина, Швеція) – у 2,5 разу. За 1 рік у США через ЦП гине 27 000 людей, що становить 1,2 % усіх смертей. У Європі показники смертності від ЦП наближаються до тих, які реєструються у США, і коливаються в межах 1,0–2,0 %. Упродовж 10 років помирає близько 34,0–66,0 % хворих на ЦП [12, 13]. Достовірних результатів щодо поширення цього захворювання в Україні не маємо [12, 30]. Проте, знаючи рівень споживання алкоголю та поширеність вірусних гепатитів, можна припустити, що в Україні частота ЦП наближається до названої верхньої межі або перейшла за неї [12, 13, 30]. Відомо лише, що в Україні показник захворюваності на ЦП у 2004 р. становив 27,4, що на 68,1 % перевищує показник 1997 р. [13, 30]. Основні причини виникнення ЦП – віруси гепатитів B, C, D і зловживання алкоголем. Запровадження в клінічну практику сучасних діаґностичних методів дало змогу виявити, що кожен десятий житель Землі інфікований вірусом гепатиту або має маніфестацію захворювання.

Порушення системної гемодинаміки трапляється більш ніж у 90,0 % хворих на ЦП, що призводить до виникнення функціональної недостатності майже всіх орґанів і часто стає причиною летального кінця [7, 30]. Ознаками таких змін є зниження периферійного та збільшення портального судинного опору, збільшення ударного об'єму та об'єму циркулюючої крові, зниження скоротливої здатності міокарда [7, 23], з формуванням гіпердинамічного типу кровоплину, який, як уважають, компенсаторно посилює кровоплин за умов підвищеного артеріовенозного шунтування в печінці, а селезінкове повнокрів'я, унаслідок вазодилятації та внутрішньоорґанного венозного застою, знижує ефективний об'єм крові, що циркулює. Виникає артеріальна гіпотонія з наступною компенсаторною активацією ренін-анґіотензин-альдостеронової і симпатичної нервової систем, із підвищеним синтезом натрійуретичного пептиду, норадреналіну та ендотеліну-1 (Е-1) [9, 113, 118]. Однак ефект цих судинозвужувальних речовин незначний, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до ендоґенних вазоконстрикторів [64, 85]. Підвищення ендотеліального синтезу вазодилятаторів, таких як оксид азоту II (NO), монооксид вуглецю, простацикліни [7, 79], також є однією з причин порушення гемодинаміки [112, 116].

У результаті численних досліджень виявлено, що рівень гемодинамічних порушень у хворих на ЦП безпосередньо залежить від активності патолоґічного процесу в печінці та виявляється, разом зі збільшенням кровоплину по ворітній вені, гіперемією кінцівок, змінним пульсом, капілярною пульсацією і збільшенням серцевого викиду. Водночас зменшуються загальний периферійний опір, артеріовенозна різниця за киснем та оксиґенація тканин [5, 6, 27]. Отже, дисбаланс вазоактивних речовин, з одного боку, та дифузний фіброз зі сформованими вузлами реґенерації з іншого – призводять до підвищення портального судинного опору та портальної гіпертензії (ПГ) [4, 7–9].

Як уже згадувалось раніше, зміни в системі кровоплину внаслідок ЦП лежать в основі не лише ПГ, але й порушення циркуляції майже в усіх орґанах, включаючи й легені, з виникненням у них важких патолоґічних змін [4]. Деякі з них асоційовані з ураженням печінки в межах одного захворювання (недостатність α_1-антитрипсину, муковісцидоз, саркоїдоз, хвороба Г. Рандю – В. Ослера), деякі мають інші патоґенетичні механізми (імунні позапечінкові прояви – фіброзувальний альвеоліт, легеневий ґранульоматоз, васкуліти).

© Абрагамович М. О., Толопко С. Я., 2016

До окремої ґрупи відносять ускладнення ЦП [базальні ателектази, гідроторакс, портопульмональна гіпертензія (ППГ), гепатопульмональний синдром (ГПС)] [14]. Останніх два захворювання найбільш часто виникають у хворих на ЦП зі синдромом ПГ внаслідок вазопульмональних змін, проте у них різні патофізіолоґічні механізми, клінічні прояви, тактика лікування та проґноз. На цих станах ми й зосередимося.

На початку 50-х років минулого століття D. Dresdale із колегами під час катетеризації правих відділів серця виявили хворих із легеневою гіпертензією (ЛГ) невідомої етіолоґії [27]. У 1952 р. введено термін «первинна легенева гіпертензія», який проіснував до початку XXI ст. Термін об'єднує ґрупу хвороб різної етіолоґії, що супроводжуються ураженням прекапілярного сеґмента легеневого кровоплину й характеризуються подібними методами лікування [16, 29, 113, 114]. За результатами автопсій, поширеність захворювання становить 1300 випадків на мільйон розтинів. У США та країнах Західної Європи частота нових випадків становить 1–2 на мільйон дорослого населення за рік [24, 27, 32]. У результаті дослідження патофізіолоґічних і гемодинамічних аспектів ЛГ виокремлено п'ять ґруп патолоґічних станів, що супроводжуються ЛГ: легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) (ґрупа 1); ЛГ внаслідок захворювань лівих відділів серця (ґрупа 2); ЛГ, зумовлена захворюванням легень і/або гіпоксією (ґрупа 3); хронічна тромбоемболічна ЛГ (ґрупа 4); ЛГ із нез'ясованим мультифакторним механізмом виникнення (ґрупа 5) [30].

У літературі поєднання ЛАГ і ПГ описують під назвою «портопульмональна гіпертензія». Відповідно до класифікації, прийнятої в 2003 р. на III Міжнародній конференції у Відні, присвяченій проблемам первинної ЛГ, ППГ визначена як одна з форм ЛАГ, асоційованої з ПГ, що виникає внаслідок хронічного ураження печінки або й без нього. Для неї характерне підвищення тиску в легеневій артерії (ЛА) понад 25,0 мм рт. ст. в спокої і понад 30,0 мм рт. ст. – під час фізичного навантаження, а також збільшення легеневого судинного опору ≥120,0 дин/с/см$^{-5}$ [8, 10, 11]. Хоча частота виникнення ППГ невисока й становить, за повідомленнями з різних джерел [3, 41, 61, 97, 103], 2,0–8,5 % у пацієнтів з ПГ, своєчасна діаґностика вказаного стану та його корекція є актуальною проблемою сучасної медицини з огляду на надзвичайно несприятливий проґноз захворювання, а саме – низький (до 14,0 %) показник п'ятирічного виживання без належного лікування та високий (до 35,0 %) рівень смертності, навіть за умов успішної трансплантації печінки [109].

Велике ретроспективне дослідження автопсій показало, що ЛАГ була у 0,13 % загальної кількості хворих, представлених на автопсії, порівняно з 0,73 % хворих на ЦП з ПГ. Два проспективні дослідження гемодинаміки показали, що у 2,0 % хворих на ЦП з ПГ була виражена ЛАГ [5, 6, 27].Чинниками ризику виникнення ППГ вважаються жіноча стать, автоімунний гепатит, певні ґенетичні варіації естроґенів та реґуляторів клітинного росту [45, 46], тоді як імовірність виникнення ППГ у випадку вірусного гепатиту С набагато нижча [3, 46].

У цієї катеґорії хворих визначається насамперед наявність гіперволемії у малому колі кровообігу внаслідок сформованого, як уже згадувалося раніше, гіпердинамічного типу системного кровообігу. Початкові гемодинамічні зміни виникають переважно у венозному відділі мікроциркуляторного відділу легень і у внутрішньолегеневих венах, відображаючи венозно-артеріальне шунтування крові. Трохи пізніше відбуваються зміни й у артеріальному відділі мікроциркуляторного відділу легень, із подальшим орґанічним ушкодженням стінки судин [27]. Ушкодження ендотелію, вазоконстрикція та прокоаґуляція є тими механізмами, які запускають процес ремоделювання судин малого кола кровообігу, їх облітерацію, що і є причиною підвищення легеневого судинного опору [3, 41, 46, 48]. Значне місце в реалізації патофізіолоґічних ефектів ППГ посідають такі вазодилятатори, як NO, стимулювальний ґен кальцитоніну, адреномедулін, натрійуретичний пептид, інтерлейкіни, туморнекротизувальний фактор α (TNF-α), субстанція Р та ендоканобіоїди [4, 65, 97].

Високий серцевий викид, зумовлений збільшенням навантаження на легеневі судини, запускає компенсаторний механізм із активацією ендотелінових рецепторів типу А і В ендотеліальних і гладеньком'язових клітин легеневих артерій та підвищеним синтезом Е-1, що підтримує ефективність судинного опору [86, 91]. Кров із правих відділів серця зустрічає щораз більший опір унаслідок зменшення просвіту легеневих судин, тиск у правому шлуночку підвищується, що призводить до застійної серцевої недостатності [5, 6, 8, 9]. Отже, у хворих на ЦП ЛГ призводить до перевантаження правих відділів серця, порушення кровоплину по ворітній вені та, як наслідок, погіршення перебігу ЦП [27].

Із морфолоґічної точки зору порушення у випадку ППГ аналоґічні тим, що супроводжують ідіопатичну ЛАГ. Серед них – артеріопатія, облітерація судинного просвіту ендотеліальними й гладеньком'язовими клітинами з формуванням сплетінь, некротизувальний артеріїт, фібриноїдний некроз і локальний тромбоз [3, 4, 90]. Під час паталоґо-анатомічної секції у таких хворих виявляють значне збільшення маси легень, їх виражене повнокрів'я, розширення просвіту ЛА, ушкодження судинних стінок [31].

Основними клінічними проявами ППГ є задишка та центральний ціаноз. Задишка переважно інспіраторного характеру, різного ступеня вираженості (виявляється у спокої, посилюється під час фізичного навантаження, зберігається в положенні сидячи) [8, 10, 11, 37, 41, 46, 48, 49, 54]. Інші ж ознаки (утома, сухий кашель, серцебиття, загруднинний біль, епізоди втрати свідомості) виражені менше. У таких хворих фізикальним обстеженням можна й не виявити будь-яких відхилень або ж вислуховуються акцент другого тону над ЛА та систолічний шум, що свідчить

про недостатність тристулкового клапана [8, 63, 65, 66, 71, 92, 101, 114]. Такі ж ознаки декомпенсованого ЦП, як асцит, загальний набряк і посилений набряк лівої ноги зокрема, набухання шийних вен, також можуть бути ознаками правошлуночкової недостатності.

На стандартній електрокардіограмі (ЕКҐ), яка має як діаґностичне, так і проґностичне значення, у хворих із ППГ найчастіше виявляються ознаки правошлуночкової гіпертрофії, збільшення правого передсердя та зміщення осі серця вправо. Ознаки перевантаження правого шлуночка (відхилення сеґмента ST та інверсія зубця T у відведеннях V_1–V_3) є важливою ознакою саме прекапілярної ЛГ [29, 66, 96], а здовження комплексу QRS (≥120,0 мс) корелює із важкістю стану пацієнта з ЛГ та може бути незалежним предиктором смерті внаслідок серцево-легеневих захворювань у цій ґрупі хворих [66, 96].

Рентґенографія легень не має діаґностичної цінності й більше використовується для виключення інших бронхолегеневих захворювань. Для ППГ характерні лише ознаки збільшення правих відділів серця та вибухання конуса легеневої артерії, а також збіднення легеневого малюнка на периферії [46]. Важливим доповненням є дослідження функції зовнішнього дихання. Вважають, що невелике зменшення легеневих об'ємів та легкий ступінь обструкції дихальних шляхів не протирічать діаґнозу ЛАГ [66].

Підвищення тиску в ЛА призводить до здовження періоду ізоволемічного скорочення й розслаблення правого шлуночка, а також скорочення часу прискорення та вигнання потоку крові у висхідному відділі правого шлуночка та ЛА [27]. Тому значна перевага в діаґностиці ППГ надається доплероехокардіоґрафії, що дає змогу виявити ранні та найбільш точні ознаки – зникнення пресистолічного потоку в ЛА та специфічні форми легеневої реґурґітації [52, 91, 93, 94].

Ще одним важливим елементом діаґностичного алґоритму ППГ є візуалізація легеневої паренхіми, структур середостіння та легеневих судин під час комп'ютерної анґіоґрафії легень. За допомогою цього обстеження виявляють дефекти наповнення легеневих судин. Проте більш чутливим методом (96,0 %) для диференційної діаґностики з хронічною тромбоемболічною ЛГ є вентиляційно-перфузійне сканування легень [115].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки [53, 85, 94], первинним скринінґовим методом для пацієнтів із підозрою на ППГ є трансторакальна ехокардіоґрафія (ЕхоКҐ), а саме, визначення правошлуночкового систолічного тиску, показник якого >50,0 мм рт. ст. та швидкість потоку реґурґітації на тристулковому клапані ≥3,4 м/с дають змогу поставити діаґноз ППГ у близько 65,0 % пацієнтів. Водночас таке визначення тиску в ЛА, незважаючи на його доступність, є не досить точним. Тому для визначення систолічного тиску в ЛА за допомогою модифікованого рівняння Даніеля Бернуллі потрібно вимірювати ще й піковий потік реґурґітації на тристулковому клапані та ступінь спадання нижньої порожнистої вени, що дає змогу оцінити тиск у правому передсерді [34].

ЕхоКҐ-дослідження засвідчили також важливе проґностичне значення показника систолічної екскурсії кільця тристулкового клапана (TAPSE), індексу функціонування міокарда правого шлуночка, розмірів передсердь і наявності перикардіального випоту у хворих із ППГ [53, 94, 111]. У осіб зі значенням TAPSE ≥18,0 мм, порівняно з особами з цим показником <18,0 мм, є виразніша систолічна дисфункція правого шлуночка, спостерігається ремоделювання правих відділів серця та зменшення тривалості життя [111]. Визначення індексу міокардіальної спроможності використовується для комплексної оцінки як систолічної, так і діастолічної функцій серця, а його зростання корелює з наростанням правошлуночкової недостатності [52]. Не менш важливим показником, що свідчить про перспективу виживання хворих з ЛАГ, є наявність перикардіального випоту, спричиненого підвищенням тиску в правому передсерді, з подальшим погіршенням венозного та лімфатичного дренажів міокарда [53].

Отже, для оцінки різних патофізіолоґічних аспектів правошлуночкової недостатності, яка виникає у хворих із ЦП та ЛАГ, важливо поєднати такі візуалізаційні методи діаґностики, як комп'ютерна томоґрафія (забезпечує інформацією про анатомічні особливості правого шлуночка), маґнітно-резонансне дослідження серця (дає змогу провести глобальний волюметричний і функціональний аналіз), ЕхоКҐ (дає змогу оцінити морфолоґічну структуру та реґіональну функцію правого шлуночка) [29, 94], позитронно-емісійна томоґрафія (показує ступінь перфузії та метаболічних змін у міокарді правого шлуночка) [29].

Діаґноз ППГ підтверджується методом правосерцевої катетеризації з вимірюванням легеневого артеріального тиску, серцевого викиду та легеневого судинного опору, що так і залишається «золотим діаґностичним стандартом» [101, 103]. Гемодинамічне визначення прекапілярної ЛГ передбачає підвищення середнього тиску в ЛА ≥25,0 мм рт. ст., зростання показника резистентності легеневих судин >3,0 мм рт. ст. • $хв^{-1}$(мм рт. ст./л • хв) і тиску заклинення в ЛА (PAWP), що не перевищує 15,0 мм рт. ст. Визначення PAWP традиційно використовують для відокремлення прекапілярної ЛАГ від ЛГ внаслідок ураження лівих відділів серця [48], проте вона є змінною величиною та залежить від балансу рідини, інтраторакального тиску тощо. Метод катетеризації правих відділів серця дає змогу провести також тест на вазореактивність з NO чи простацикліном, як для визначення доцільності лікування пацієнта блокаторами кальцієвих каналів, так і для визначення проґнозу захворювання, оскільки показник середнього легеневого артеріального тиску >35,0 мм рт. ст. є чинником підвищеного ризику смертності на етапі трансплантації печінки, що вимагає проведення від-

повідного модулювального лікування в передопераційному періоді [67, 99].

Від часу проведення І Всесвітнього симпозіуму з ЛГ в Женеві (1973) досягнуто значних успіхів у розумінні ЛАГ, зокрема й ППГ, розроблено алґоритми діаґностики таких хворих, запропоновано схеми лікування, які б поліпшили якість життя цієї катеґорії хворих. Адже від часу верифікації ППГ, як свідчать результати опублікованих досліджень, проґноз на життя становить 0–84 місяці, в середньому 15 місяців [46, 92], а їх п'ятирічне виживання, якщо тиск у ЛА >59,0 мм рт. ст. й відсутні інші чинники ризику, не перевищує 10,0 % [4, 93, 107, 109].

Під час вибору тактики лікування хворих з ППГ важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнта, передусім важкість ураження печінки. Спроби використати для медикаментозної корекції дихальної недостатності у таких хворих β-адреноблокатори, симпатоміметики, аналоґи соматостатину та інші середники, теоретично здатні впливати на легеневі прекапіляри, виявилися неефективними [26, 27].

Найбільш вивченими лікарськими засобами цього ускладнення є простаноїди, а саме простациклін – потужний системний і легеневий вазодилятатор, інгібітор клітинної проліферації та аґреґації тромбоцитів. Проте його використання може мати такі серйозні, інколи фатальні, ускладнення, як катетер-асоційована інфекція і сепсис, тромбози, оскільки його призначають у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії, а також шлунково-кишкові кровотечі [56, 108]. Уже доведена ефективність аналоґів простацикліну – епопростенолу, ілопросту, трепростинілу. Хоча відомі випадки порушення печінкової функції в результаті їх використання, виникнення наростаючої спленомеґалії та наступної тромбоцитопенії [3].

У деяких дослідженнях доведена значно більша ефективність бозентану – антаґоніста ендотелінових рецепторів, якому властиві позитивний вплив як на легеневу, так і на портальну гіпертензію, поліпшення гемодинаміки та виживання таких пацієнтів [39, 56, 79]. Вивчають і вплив силденафілу – інгібітора фосфодіестерази, але однозначних думок про його ефективність немає [44].

Отже, вибір медикаментозних середників для корекції ППГ у хворих на ЦП досить обмежений. Із обережністю використовуються й діуретики (з огляду на можливість зниження серцевого викиду) [44], антикоаґулянти (у зв'язку з високим ризиком гемораґічних ускладнень) [101], блокатори кальцієвих каналів (у зв'язку з підвищенням ґрадієнта печінкового тиску та погіршення ПГ) [3, 55, 88].

Єдиним ефективним методом лікування залишається ортотопічна трансплантація печінки (ОТП), вибір якої залежить від важкості ЛГ. За умов тиску в ЛА до 25,0 мм рт. ст. ця операція можлива, від 25,0 до 34,0 мм рт. ст. – рекомендована, від 35,0 до 45,0 мм рт. ст. – використовують вазодилятатори з наступним її проведенням. Важка ЛГ (понад 45,0 мм рт. ст.) вимагає лише медикаментозної корекції та є підставою для відмови від трансплантації печінки [61, 99], бо у важких випадках застій крові у печінкових венах обмежує перфузію трансплантанта й поглиблює первинну дисфункцію [47, 49, 65].

Відсутність чітких уявлень про зв'язок ППГ з ураженням печінки та взаємовплив вказаних хвороб, складність виявлення ППГ, її несприятливий проґноз тощо зумовлюють необхідність ранньої діаґностики, проведення чіткої диференціації з іншими вазопульмональними розладами, зокрема з ГПС, а також специфічного лікування.

Вивчаючи стан дихальної системи у хворих на ЦП, не можемо не зупинитися на особливостях ГПС – ще одного не менш важкого ускладнення ЦП. Згідно з опублікованими результатами різних авторів, частота ГПС коливається від 4,0 до 80,0 % [1, 43, 70, 100]. Наявність такої різної інформації щодо його поширеності можна пояснити недостатністю стандартизації діаґностичних критеріїв. Серед пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами без цирозу його поширеність становить близько 10,0 %. Є повідомлення і про наявність цього синдрому у пацієнтів з гострим вірусним гепатитом та ідіопатичною ПГ без ознак захворювання печінки [19, 37, 98, 104]. З'ясовано, що ГПС найчастіше асоціюється з алкогольним або первинним біліарним ЦП (19, 80, 104). Виявлені також деякі ґендерні особливості: чоловіків захворювання уражає вдвічі частіше, ніж жінок [2, 81, 95].

Це небезпечне ускладнення хронічних захворювань печінки намагалися діаґностувати й описати ще понад 100 років тому. У 1884 р. австрійський лікар M. Fluckiger [60] зауважив зв'язок між ураженнями печінки та легень, спостерігаючи за хворою з цирозом, ціанозом та симптомом «барабанних паличок». І лише з 1977 р. шведські дослідники [77] вперше ввели термін «гепатопульмональний синдром» для відображення артеріальної гіпоксемії, що виникає близько у 1/3 пацієнтів з ЦП без супутніх захворювань серцево-судинної та дихальної систем [2].

Сьогодні під ГПС розуміють дефект артеріальної оксиґенації, спричинений розширенням внутрішньолегеневих судин, що асоційований із захворюваннями печінки. Судинний компонент характеризується дифузно або локально розширеними легеневими капілярами та, рідше, плевральними й легеневими артеріовенозними сполученнями [51, 101]. Проте слід взяти до уваги, що у хворих із хронічними захворюваннями печінки, особливо декомпенсованими, гіпоксемія може бути зумовлена й іншими причинами – цирозною кардіоміопатією, обмеженням екскурсії легень унаслідок гідротораксу, асциту, безпосереднім ушкодженням бронхолегеневої системи внаслідок запального процесу (бронхіт, пневмонія) [90].

У хворих із ГПС гіпоксемія виникає в результаті низького вентиляційно-перфузійного співвідношення внаслідок розширення капілярів (вентиляція з надмірною перфузією) й анатомічного шунтування

через прямі артеріовенозні шунти (перфузія без вентиляції). Фактично під терміном «гепатопульмональний синдром» слід розуміти дихальну недостатність, для якої характерне зниження парціального тиску кисню (PaO_2) <70,0 мм рт. ст. і підвищення альвеолярно-артеріального ґрадієнта >20,0 мм рт. ст. [27, 31, 32]. Відомо два типи ГПС [2]. Перший, більш поширений, характеризується дифузною дилятацією на прекапілярному рівні, а процеси оксиґенації крові значно поліпшуються під час дихання зволоженим киснем. Другий тип зумовлений локальною вазодилятацією та утворенням поодиноких внутрішньолегеневих шунтів. Для цього варіанта ГПС характерна повна відсутність реакції на інґаляції киснем.

Патоґенез ГПС ще достеменно не вивчений. Експериментальні та клінічні дослідження доводять, що основну роль відіграє легенева гіперпродукція NO і монооксиду вуглецю. Характерною особливістю ґазу NO є його властивість швидко дифундувати через мембрани клітин, що його синтезують, у міжклітинний простір із наступним проникненням у клітини-мішені; одні ензими деактивує, інші – інгібує. В орґанізмі NO синтезується різними типами клітин: ендотеліоцитами, епітеліоцитами, мезанґіоцитами, лімфоцитами, міоцитами, нейтрофілами, тромбоцитами, макрофаґами та іншими, а також перетворюється із амінокислоти L-арґінін. Цей ґаз бере участь у реґуляції майже всіх функцій орґанізму та вважається унікальним медіатором міжклітинної взаємодії, підтримує базальний тонус судин, поліпшує реолоґічні властивості крові, впливаючи на аґреґацію її формених елементів, стабілізує проникність судинної стінки, а також володіє вільнорадикальними властивостями. Під впливом NO відбувається різка вазодилятація, посилюється судинна проникність, виникає набряк, а відтак запальна реакція [6, 25, 27, 91].

Проведені дослідження підтвердили участь NO у виникненні ГПС: його рівень у видихуваному повітрі значно зростав у пацієнтів з ГПС і повертався до норми через 3–12 місяців після трансплантації печінки [19]. Окрім цього, у хворих на ЦП спостерігалася гіперекспресія як індуцибельної, так і конституційної ізоформ NO-синтетази в альвеолярних макрофаґах і клітинах ендотелію [119]. Є декілька повідомлень про успішне застосування у пацієнтів з ГПС інгібіторів синтезу NO чи його мішеней, так званих вторинних месенджерів циклічного ґуанозинмонофосфату (cGMP) [42, 55].

До посиленого виділення NO призводить також збільшення синтезу Е-1 [19, 59]. Адже ми звикли вважати його потужним вазоконстриктором, який синтезується ендотеліальними судинами та є локальним паракринним і автокринним реґулятором судинного тонусу. Він взаємодіє з вазоактивними медіаторами, в тому числі з NO через 2G-білки, з'єднані з мембраною (E_A- та E_B-рецептори). Місцеве виділення Е-1 у відповідь на різні стимули здебільшого аблюмінальне й тропне до E_A-рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин, зумовлює їх скорочення та вазоконстрикцію. Менша частина локального пептиду виділяється люмінально (в просвіт судин), зумовлюючи автокринний вазодилятаційний ефект через збільшення активності NO-синтетази, а отже, й продукції NO, внаслідок дії на E_B-рецептори [19]. За цих умов розширюються переважно судини, з яких формуються артеріовенозні шунти, що виглядають як павукоподібні геманґіоми на плеврі [14, 42, 57, 90, 119]. У багатьох дослідах збільшення в плазмі Е-1 корелює зі збільшенням легеневої NO-синтетази, ступенем внутрішньолегеневої вазодилятації та вираженістю порушень ґазообміну [19].

У результаті багатьох досліджень, проведених на тваринах, виявлено й інші ланки патоґенезу ГПС, такі, наприклад, як ендотоксемія. На основі цього запропоновано такий механізм виникнення ГПС: в умовах ПГ відбувається портосистемне шунтування крові, порушується бар'єрна функція печінки з виникненням так званого хибного кола. Унаслідок венозного застою в кишці збільшується проникність кишкової стінки, й у ворітну вену потрапляє велика кількість мікроорґанізмів та їх компонентів – ендотоксинів, допомагаючи гіперпродукції макрофаґами вазоактивних субстанцій, у тому числі й TNF-α [17, 18, 76]. Виникає дисбаланс у системі вазоконстрикторів і вазодилятаторів зі зниженою чутливістю рецепторів судин легень до впливу вазоконстрикторів [76, 102]. Підтвердженням цього зв'язку є поліпшення легеневої оксиґенації у пацієнтів з ГПС після антибіотикотерапії [2, 102] та вживання пентоксифіліну – неспецифічного інгібітора фосфодіестерази, що блокує ефекти, спричинені дією TNF-α [118].

Hui-Ying Zhang зі співдослідниками, вивчаючи особливості анґіоґенезу в таких хворих, спостерігали значне скупчення макрофаґів у альвеолярному просторі й потовщення стінок альвеол, асоційоване з розширеними судинами та збільшенням кількості кровоносних капілярів, що також може бути зумовлене впливом TNF-α або гіпоксично-індукованим збільшенням експресії індуцибельної NO-синтетази і гемоксиґенази, які продукують NO і оксид вуглецю, головним чином у макрофаґах [19].

Продовжуючи вивчати патоґенез ГПС, не можемо не зупинитися на особливостях цитокінового профілю, оскільки, без сумніву, ці універсальні медіатори беруть участь у активації специфічних і неспецифічних імунних реакцій, асоційованих із впливом на різні гомеостатичні системи орґанізму [19–21, 38]. У відповідь на локальне чи системне ураження в легенях цитокіни синтезуються власними клітинами, зокрема, альвеолярними макрофаґами, епітеліальними клітинами легень або ж нейтрофілами, лімфоцитами, моноцитами [22, 110]. Так, інтерлейкін (IL)-1β може стимулювати внутрішньолегеневу експресію E_B-рецепторів і зумовлювати, як уже згадувалося раніше, автокринний вазодилятаційний ефект через збільшення активності NO-синтетази з надмірною продукцією NO [19, 20, 119]. Виявлений під час деяких досліджень на

щурах із модельованим ГПС [19, 20] підвищений рівень IL-1β може бути зумовлений надмірним його синтезом під впливом бактерійних ендотоксинів та цитокінів, головним чином IL-1 та TNF-α.

Інші ефекти властиві протизапальному IL-10, який стимулює в моноцитах експресію розчинних рецепторів TNF-α (природних інгібіторів TNF-α) і збільшує продукцію IL-1R-антаґоніста, що пригнічує зв'язування IL-1 з мембранним рецептором [28, 110]. Зменшення його рівня у дослідних тварин, імовірно, свідчить про виснаження механізмів локальної деактивації моноцитарно-макрофаґальної продукції прозапальних цитокінів [20].

У літературі описані також інші молекулярні механізми розширення судин, незалежні від NO: ферментативне утворення оксиду вуглецю через збільшення експресії гем-оксиґенази-1 та стимулювання кальційактивованих калієвих каналів через ендотеліальне похідне – гіперполяризувальний чинник [19, 75]. Виявлена кореляція між PaO_2 і карбоксигемоґлобіном у пацієнтів із ГПС вказує на потенційний вплив збільшення утворення оксиду вуглецю на аномальний ґазообмін [42]. Чинниками, які також розглядають як потенційні медіатори ГПС, є простаґландини E_1 та I_2, вазоактивний кишковий пептид, кальцитонін, ґлюкаґон, субстанція Р, тирозин і серотонін.

Існує гіпотеза щодо виникнення ГПС унаслідок впливу анґіотензину II, який деякі дослідники вважають основним етіолоґічним чинником [19]. Її суть полягає у виявленні патолоґічної реактивності судин до анґіотензину II (зменшення вазоконстрикторного ефекту) з одночасним підвищенням рівня NO. Досліди на щурах показали, що вазоконстрикторний ефект анґіотензину може бути відновлений, якщо інгібувати NO [19]. Проте ця гіпотеза не має достатніх підтверджень та вимагає доопрацювання.

Під час дослідження ролі активних форм кисню у патоґенезі змодельованого ГПС в експериментах на щурах виявлено, що як у моноцитах їх крові, так і в альвеолярних макрофаґах бронхоальвеолярного змиву достовірно зростала ґенерація активних форм кисню, що свідчить про наявність у них вираженого дисбалансу вільнорадикального гомеостазу, а також виникнення окиснювального стресу на системному та локальному рівнях, із переважанням легеневого «респіраторного вибуху» та посиленим синтезом IL-8 [20].

Деякі дослідники [86, 87] власне легеневій вазодилятації надавали меншого значення. Більшість дослідників зосереджувались на вивченні її зв'язку з гіпоксемією. Водночас проведено ґрунтовні патолоґо-морфолоґічні дослідження з вивчення діаметра капілярів у нормі та за умов їх дилятації [73], що дало змогу H. Davis і співавторам [35] висловити гіпотезу так званої альвеолярно-капілярної кисневої нерівноваги. Доведено, що за значної (до 500,0 μ) дилятації капілярів молекули кисню не в змозі проникнути в центр розширеної судини, де сконцентровані потоки еритроцитів, які транспортують гемоґлобін, а відтак неадекватне насичення гемоґлобіну киснем призводить до системної гіпоксемії.

Внутрішньолегеневі судини розширюються головним чином у нижніх відділах легень, що призводить до збільшення перфузії в найменш вентильованих ділянках, а наявність високого серцевого викиду – до зменшення часу проходження еритроцита по капіляру, а отже, скорочується час для дифузії кисню й відповідно час його взаємодії з молекулою гемоґлобіну.

Клінічно ГПС виявляється задишкою, яка посилюється у вертикальному положенні, та ціанозом [70, 71, 90]. Задишка у хворих із захворюваннями печінки досить часто виникає ще й унаслідок вираженого асциту, гідротораксу, анемії, поєднаного ураження серця, особливо якщо є факт вживання алкоголю. Проте стан пацієнтів із ГПС, на відміну від останніх, може значно погіршитися, а показники функції печінки й важкості ПГ залишаться на стабільному рівні [1]. Посилення задишки під час зміни положення тіла із горизонтального на вертикальне називається платипное, виникнення якого зумовлене тим, що судини у хворих з ГПС розширюються переважно у нижніх відділах легень і тиск кисню в артеріальній крові в положенні стоячи знижується [99, 100, 101].

Більш характерним симптомом є ортодеоксія – зниження PaO_2 більш ніж на 3,0–10,0 мм рт. ст. під час переходу в положення стоячи або сидячи. Зазначимо, що у здорових людей вертикальне положення не знижує оксиґенацію крові, а навпаки, зумовлює зростання PaO_2 [17, 18, 19]. Досить часто у пацієнтів із гіпоксемією під час огляду можна спостерігати легеневий ціаноз, зміни дистальних фаланґ пальців за типом «барабанних паличок» і «годинникових скелець». Окрім цього, на шкірі тулуба з'являються «судинні зірочки» як прояв системної вазодилятації [17, 18]. Під час фізичного навантаження у них посилюється тахікардія, підвищується пульсовий артеріальний тиск. Шунтування крові в легенях призводить до підвищення серцевого викиду, хвилинного об'єму серця і вентиляції легень, що також виявляється посиленням задишки і тахікардії [14].

Обстежуючи гепатолоґічного пацієнта з гіпоксемією, як уже згадувалося, важливо виключити інші причини уражень кардіоваскулярної та дихальної систем – легеневий ателектаз, асцит, хронічні обструктивні захворювання легень, печінковий гідроторакс тощо. Як зазначають P. Schenk і співавтори [70], різні способи вимірювання артеріальної гіпоксемії й суперечливе трактування порогових значень її показників (PaO_2 та альвеолярно-артеріальної різниці парціального тиску), які трапляються у фаховій літературі [72], значно ускладнюють діаґностику. Автори, керуючись результатами обстеження 127 пацієнтів із ГПС, з'ясували, що артеріальна гіпоксемія (PaO_2 <70,0 мм рт. ст. або нижче вікового порогового значення) з високим ступенем достовірності свідчить про його присутність. Подібну інтерпретацію подибуємо в працях B. Lima та співавторів [81], A. Alizadeh і співавторів

[45]. Відповідно до класифікації Європейського респіраторного товариства, ступінь гіпоксемії і визначає важкість ГПС: легкий (PaO_2 >80,0 мм рт. ст.), помірний (80,0 >PaO_2 ≥ 60,0 мм рт. ст.), важкий (60,0 > PaO_2 ≥ 50,0 мм рт. ст.) і вкрай важкий (PaO_2 < 50,0 мм рт. ст.).

Початковим етапом діаґностики ГПС залишається пульсоксиметрія, яка є простим неінвазивним скринінґовим методом і дає змогу визначити ступінь насичення крові киснем. Якщо показник сатурації менше 92,0 % у вертикальному положенні і/або виявлене його зниження більш ніж на 4,0 % в горизонтальному, треба обов'язково визначити ґазовий склад крові [15, 95]. Німецькі науковці [69] з'ясували, що показники артеріальної легеневої сатурації корелюють із показниками PaO_2 і об'ємом внутрішньолегеневих шунтів. Проте найбільш важливим для визначення гіпоксемії є визначення альвеолярно-артеріального ґрадієнта за киснем, тому що він більш чутливий і змінюється ще до того, як починає відчутно знижуватися PaO_2.

Діаґноз ГПС не виключає змін на оглядовій рентґеноґрафії орґанів грудної клітки. M. J. Krowka зі співдослідниками [67] запропонували дві моделі рентґеноґрафічних змін: тип I, коли візуалізуються дрібні дифузні інфільтрати, і тип II – із чітко локалізованими артеріовенозними анастомозами [26, 27]. Проведення функціональних тестів із визначенням об'єму форсованого видиху за 1 с та загального легеневого об'єму використовують радше для виключення інших серцево-легеневих захворювань, оскільки для ГПС у «чистому» вигляді характерні нормальні показники спірометрії.

«Золотим стандартом» виявлення внутрішньолегеневої вазодилятації визнано двовимірну трансторакальну контрастну Ехо- КҐ з уведенням індоціаніну зеленого з метою утворення бульбашок діаметром близько 15,0 μ [2]. Оскільки діаметр мікробульбашок більший ніж діаметр внутрішньолегеневих капілярів, вони в нормі не досягають лівих відділів серця. Візуалізація ж контрастної речовини в лівих камерах серця впродовж трьох серцевих скорочень свідчить про внутрішньосерцеве шунтування (дефекти міжшлуночкової або міжпередсердної перегородок), на 4–6-му скороченні – внутрішньолегеневе шунтування в межах ГПС. Більш чутливою є трансезофаґальна контрастна ЕхоКҐ – мікробульбашки можна визначити вже у легеневих венах [19], проте її використання значно обмежує наявність варикозно розширених вен стравоходу у хворих на ЦП.

Нещодавно з'ясовано [117], що об'єм лівого передсердя ≥50,0 мл є простим і зручним критерієм діаґностики ГПС у цирозних хворих. Діаґностичною, проте не патоґномонічною, ознакою ГПС є також правошлуночкова діастолічна дисфункція, збільшення діаметра правих відділів серця, потовщення стінки правого шлуночка, підвищення тиску в ЛА та легеневого судинного опору [68]. Розширення внутрішньолегеневих судин може бути виявлене й під час проведення комп'ютерної томоґрафії орґанів грудної клітки з високою роздільною здатністю та вимірюванням розмірів легеневого стовбура, правої та лівої ЛА, периферійних легеневих судин у правому базальному сеґменті [19].

Менш чутливим, проте високоспецифічним (~100,0 %), методом діаґностики ГПС, який дає уявлення про кількісну характеристику внутрішньолегеневих шунтів, є перфузійне сканування легень із використанням міченого ^{99}Technetium альбуміну, який у нормі поглинається легеневими судинами на 95,0 %, а за наявності внутрішньолегеневих шунтів включається в системну циркуляцію і визначається в інших орґанах [50]. Резервним методом діаґностики є легенева анґіоґрафія – інвазивний та малочутливий метод, що застосовується зазвичай у пацієнтів із гострою гіпоксемією (PaO_2 <60,0 мм рт. ст.), які не реаґують на оксиґенотерапію (приріст PaO_2 ≤300,0 мм рт. ст.) [2], з підозрою (на основі комп'ютерної томоґрафії) на пряме артеріовенозне сполучення, що може емболізуватися, а також дає змогу ідентифікувати два типи дилятації судин, про які повідомлялося раніше.

За результатами численних експериментальних і клінічних досліджень сформульовано такі діаґностичні критерії ГПС:

– присутність хронічних дифузних уражень печінки (цирозу, хронічного гепатиту тощо);

– відсутність серцево-легеневих захворювань із нормальною рентґеноґрафією легень;

– порушення легеневого ґазообміну – підвищений альвеолярно-артеріальний кисневий ґрадієнт (≥2,0 kPa) з або без гіпоксемії;

– позитивні результати контрастної ЕхоКГ або перфузійного сканування легень із міченим альбуміном [2].

Донедавна вважалося, що ефективних медикаментозних методів корекції ГПС не існує [18, 67]. Відомо, що метиленовий синій (інгібітор оксидсинтетази та ґуанілатциклази) сприяє швидкому поліпшенню стану хворих після внутрішньовенного введення. Та через незначну тривалість його ефекту використовується лише у післяопераційному періоді для корекції транзиторної гіпоксемії [82, 83]. Можна застосовувати поширений антидепресант із ґрупи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – пароксетин, а також індометацин, октреотид, які є потужними інгібіторами синтезу NO, проте їх ефективність ще не доведена. Не показало позитивного результату й застосування β-блокаторів та нітратів, які використовуються для зниження тиску в портальній системі [15, 70]. Незначне поліпшення оксиґенації легень спостерігалося після вживання алмітрину бімесилату (селективного легеневого вазоконстриктора), після вживання порошку часнику в капсулах (у 40,0 % хворих поліпшувалася оксиґенація артеріальної крові після шести місяців його вживання) [15, 33, 89].

В експериментальному дослідженні доведено можливість корекції порушень легеневого ґазообміну

пентоксифіліном, який є блокатором TNF-α [118]. Були спроби використати ілопрост – селективний вазодилятатор, що зменшує легеневе шунтування та підвищує час транзиту еритроцитів легенями. Вивчали й ефективність вживання ґліцину, його впливу на зменшення в крові рівня легеневих вазодилятаторів [90].

Більш переконливими є результати хірурґічного лікування ГПС. У пацієнтів із виявленим шунтуванням унаслідок органічних змін успішно застосовується селективна емболотерапія з використанням спіральних емболів під час проведення пульмоноґрафії. Виявлено її позитивний вплив на зменшення гіпоксемії й за наявності функціонального шунтування, тому селективну емболотерапію можна використовувати у хворих із вираженою задишкою та гіпоксемією як паліатив або ж як етап перед запланованою ОТП [40]. У деяких випадках, з метою корекції ПГ у хворих з ГПС I типу, використовується трансюґулярне портосистемне шунтування.

Проте найбільш успішним методом лікування ГПС є ОТП, після проведення якої повністю зникають ознаки ГПС або ж значно поліпшується ґазообмін у 80,0–85,0 % хворих [67]. У середньому період нормалізації PaO_2 становить 12–15 місяців. Чинниками, які сприяють зникненню ГПС після цієї операції, є молодий вік, мінімальний ступінь гіпоксемії та добра відповідь на інгаляції 100,0% киснем. Водночас виражений ГПС підвищує летальність у післяопераційному періоді, що ще раз підтверджує необхідність його ранньої діаґностики [67].

Хоча сьогодні немає стандартної медикаментозної схеми лікування хворих з ГПС, такі пацієнти вимагають особливої уваги, постійного спостереження й тривалої оксиґенотерапії. Проґноз у таких хворих несприятливий, летальність досягає 41,0 % в межах середнього періоду спостереження від 2 до 5 років [4, 17, 105].

Отже, підвищення портального тиску є сиґналом, який запускає молекулярні механізми виникнення патолоґічної гемодинаміки та легеневої вазодилятації, чому сприяє також знижена чутливість гладеньком'язових клітин до ендо- та екзоґенних судинозвужувальних впливів. Водночас клінічні ознаки ураження дихальної системи «бідні» й неспецифічні, додаткові лабораторні та інструментальні дослідження, які б дали змогу їх запідозрити, на практиці використовуються вкрай рідко, а під час призначення лікування таким хворим зазвичай не беруться до уваги рівень оксиґенації крові та ступінь гіпоксемії.

Клінічний приклад. Пацієнтка В., 49 років, звернулася за консультацією у Львівський обласний гепатолоґічний центр, створений на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та ґастроентеролоґічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, зі скаргами на важкість у правому підребер'ї, дискомфорт у лівому підребер'ї, помірні набряки гомілок і стіп, задишку під час найменшого фізичного навантаження, виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність.

Із анамнезу захворювання відомо, що вважає себе хворою з 2005 р., коли через два місяці після оперативного втручання з приводу защемленої пупкової кили з'явилися набряки на нижніх кінцівках, жовтяничність шкіри, значно збільшився у розмірах живіт. У жовтні цього ж року під час дообстеження виявлено позитивні маркери вірусного гепатиту С (antiHCV, HCV-RNA+, ґенотип 1b). Від біопсії печінки та етіотропного лікування відмовилася. Останнє стаціонарне лікування у грудні 2014 р. з діаґнозом: «Цироз печінки С вірусної етіолоґії». Відтоді її стан погіршувався, додалася задишка, спочатку під час звичайного, а впродовж наступних 5–6 місяців – і під час мінімального фізичного навантаження. Неодноразово консультувалася у кардіолоґа, пульмонолоґа. Виникнення задишки пояснювали наявністю основного захворювання, тобто цирозу печінки.

Із анамнезу життя відомо: туберкульоз, венеричні захворювання, паразитози у себе та рідних заперечує. Не курить, алкоголь не вживала і не вживає (скринінґ на зловживання алкоголем CAGE-тест). Спадковість не обтяжена.

На час огляду загальний стан хворої середньої важкості, свідомість чітка. Маса тіла 63,0 кґ, зріст 172,0 см, зниженого відживлення; пульс 94 уд./хв, АТ 105/60 мм рт. ст. Шкіра бліда, ледь ціанозна, зниженої вологості й еластичності, з множинними «судинними зірочками» на верхній частині тулуба та шиї; помірні набряки гомілок і стіп, зміни дистальних фаланґ пальців за типом «барабанних паличок»; склери й видимі слизові оболонки жовтяничні, чисті, вологі. Пальпаторно – грудна клітка еластична, перкуторно – над легенями ясний легеневий звук, аускультативно – дихання жорстке. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості в нормі, тони серця ритмічні, чисті, звучні, шуми не вислуховуються. Язик ледь обкладений білим нашаруванням, вологий; живіт овальної форми, під час пальпації м'який, не болючий, нижній край печінки щільний, пальпується на 5,0 см нижче краю реберної дуги. Її розміри, за М. Г Курловим, 17,0 × 14,0 × 11,0 см. Пальпується також значно збільшена та ущільнена селезінка, поперечний розмір якої 11,0 см, поздовжній – 15,0 см. Змін інших орґанів та систем не виявлено. Випорожнення реґулярні. Добовий діурез близько 1,5 л.

Проведено низку клінічно-лабораторних та інструментальних обстежень.

Загальний аналіз крові: гемоґлобін – 111,0 ґ/л; еритроцити – $3{,}69 \cdot 10^{12}$/л; тромбоцити – $120{,}0 \cdot 10^{9}$/л; лейкоцити – $8{,}9 \cdot 10^{9}$/л: паличкоядерні – 8,0 %, сеґментоядерні – 67,0 %, лімфоцити – 21,0 %, еозинофіли – 1,0 %, моноцити – 3,0 %; анізоцитоз (+); ШОЕ – 24,0 мм/год. *Загальний аналіз сечі та дослідження калу* – без клінічно значимих відхилень. *Біохімічний аналіз крові*: привертали увагу підвищені рівні загального білірубіну (39,2 мкмоль/л), АсАТ – до 98,0 од./л, АлАТ – до 169,0 од./л, γ-глутамінтрансферази – до 121,0 од./л; рівень загального білка був у межах норми (74,1 ґ/л), проте виявлена диспротеїнемія: альбуміни − 42,3 %, ґло-

буліни: α_1 – 3,4 %, α_2 – 8,1 %, β – 10,8 %, γ – 35,4 %; загальний холестерин – 3,2 ммоль/л. Інших відхилень від норми не виявлено. *Коагулограма*: протромбіновий час – 17,0 с, протромбіновий індекс – 73,0 %, заг. фібриноґен – 2,6 ґ/л, фібриноґен «Б» (1+), етаноловий тест (–). Результати вірусологічного дослідження: вірусу гепатиту В[HBsAg – < 0,9 (від'ємний результат), HBcorAg – < 0,9 (від'ємний результат)], сумарні антитіла до HCV – 651,2 (позитивний результат), вірусу гепатиту С [кількісне визначення – $8,95 \cdot 10^4$ МО/мл ($4,27 \cdot 10^5$ копій РНК/мл плазми крові, 1b ґенотип].

Дослідження ґазів крові: парціальний тиск CO_2 – 37,6 мм рт. ст., PaO_2 – 14,7 мм рт. ст., сатурація оксиґемоґлобіну - 16,1 %, показник вмісту кисню – 2,2 об.%, pH – 7,38, бікарбонат – 14,5 ммоль/л, стандартний бікарбонат – 13,9 ммоль/л, надлишок основ у крові – 9,2 ммоль/л, надлишок основ у позаклітинній рідині – 8,9 ммоль/л, буферні системи – 29,7 ммоль/л, загальний вміст CO_2 - 16,2 ммоль/л, альвеолярно-артеріальний ґрадієнт за киснем – 93,9 мм рт. ст.

ЕКҐ: синусовий ритм із ЧСС 94 уд./хв, нормальне положення електричної осі серця, інтервал Q–T (H. Bazett's formula) = 0,38 с.

ЕхоКҐ: ліве передсердя 3,3 см, правий шлуночок 3,0 см (норма до 2,6 см), товщина стінки лівого шлуночка 0,9 см, фракція викиду 76,0 %.

Добовий моніторинґ артеріального тиску (АТ): рівні АТ ледь знижені, впродовж доби середні рівні систолічного АТ і діастолічного АТ становили 102,0 і 52,0 мм рт. ст. відповідно, максимальні рівні систолічного АТ і діастолічного АТ за добу – 110,0 і 67,0 мм рт. ст. відповідно, мінімальні – 78,0 і 47,0 мм рт. ст. відповідно; впродовж доби рівні систолічного та діастолічного АТ знижувалися нижче встановленої межі у 64,0 і 87,0 % вимірювань відповідно, що вище норми; середня за добу ЧСС перевищувала нормальні значення й становила 93,0 уд./хв, максимальна й мінімальна – 142,0 і 79,0 уд./хв відповідно.

Ультразвукове дослідження внутрішніх орґанів: товщина правої частки печінки 205,0 мм, лівої – 108,0 мм, структура неоднорідна, ехоґенність підвищена, край гострий; ворітна вена – 14,0 мм, холедох – 3,0 мм. Жовчевий міхур: стінка – 4,0 мм, без конкрементів. Підшлункова залоза – розміри в межах норми, структура неоднорідна, ехоґенність підвищена, контур горбистий. Селезінка розміром 160,0×65,0 мм. Нирки: розміри в межах норми, чашечко-мискова система не розширена, не блокована, паренхіма 16,0 мм.

Проведено також *ультразвукове доплерофлоуметричне дослідження судин черевної порожнини*: діаметр ворітної вени 1,4 см, діаметр селезінкової вени 1,15 см, діаметр печінкової артерії 0,76 см, діаметр селезінкової артерії 0,87 см, діаметр реканалізованої пупкової вени 0,68 см, лінійна швидкість кровоплину по ворітній вені 4,0 см/с, лінійна швидкість кровоплину по селезінковій вені 6,0 см/с, максимальна систолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії 60,0 см/с, кінцева діастолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії 15,0 см/с, максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії 90,0 см/с, аномальний потік кровоплину у ворітній вені (+); аномальний потік кровоплину в селезінковій вені (+), коефіцієнт (ПГ 19 балів. Ці ознаки характерні для ПГ II ступеня та ЦП.

Під час *езофаґоґастродуоденофіброскопії* виявлено варикозно розширені вени стравоходу III ступеня, цирозну ґастропатію II-III ступеня.

Рентґенолоґічним дослідженням легень виявлено лише посилення легеневого малюнка в нижніх відділах і ущільнення їх коренів. *Показники спірометрії* (форсована життєва ємність легень 2,09 л, об'єм форсованого видиху за 1 с 1,94 л, об'єм форсованого видиху за 1 с / форсованої життєвої ємності легень 92,9 %, життєва ємність легень 2,16 л) вказують на невелике зменшення вентиляційної здатності легень за рестриктивним типом та незначне зменшення бронхіальної прохідності.

Показник насичення гемоґлобіну киснем за результатами *пульсоксиметрії* в положенні сидячи становив 82,0 %, у положенні лежачи, коли у хворої, з її слів, зменшується задишка, – 85,0 %, а після інгаляції киснем через носовий катетер – 90,0 %.

Під час запису *варіабельності серцевого ритму* без навантаження: total power (TP) – 113,0 $мс^2$/Гц, very low frequency (VLF) – 74,4 $мс^2$/Гц, low freguency (LF) – 34,4 $мс^2$/Гц, high frequency (HF) – 4,2 $мс^2$/Гц, VLF % – 65,9 %, LF % – 30,4 %, HF % – 3,7 %. Під час запису з навантаженням: TP – 43,1 $мс^2$/Гц, VLF – 31,5 $мс^2$/Гц, LF – 10,3 $мс^2$/Гц, HF – 1,3 $мс^2$/Гц, VLF % – 73,1 %, LF % – 23,8 %, HF % – 3,1 %. Ці зміни свідчать про порушення стану веґетативної нервової системи з переважанням впливу місцевих гуморально-метаболічних чинників на тонус судин, що є несприятливою проґностичною ознакою.

Результати *імуноферментного аналізу рівня деяких гуморальних речовин*, що, на думку багатьох дослідників [7, 8, 9, 15, 18, 56, 67, 74], беруть участь у патоґенезі виникнення ГПС: cGMP – 112,576 нмоль/мл, TNF-α – 21,87 пґ/мл, Е-1 – 25,0 пґ/мл, ренін – 584,33 нґ/мл, альдостерон – 859,08 нґ/мл, натрійуретичний пептид – 2517,0 пґ/мл, що значно перевищували референтні значення.

За результатами *контрастної комп'ютерної томоґрафії легень* не виявлено жодних ознак захворювань легень, але зафіксована значна дилятація легеневих артерій у правих базальних відділах легень.

Тест Р. М. Рейтана пацієнтка виконувала 101 с, що є ознакою II ступеня енцефалопатії, яку діаґностовано також невропатолоґом. *Якість свого життя* хвора оцінила на 40,0 балів (анкета щодо стану здоров'я EQ-5D-5L).

На основі клінічних і лабораторно-інструментальних ознак поставлено такий клінічний діаґноз:

«Цироз печінки: вірусної етіолоґії (antiHCV +, HCV-RNA+, ґенотип 1b), III стадія: 2-й ступінь уш-

кодження печінки (печінково-клітинна недостатність 2-го ступеня, ПГ II ступеня), з ураженням травної системи (варикозно розширені вени стравоходу, III ступеня; цирозна ґастропатія, II–III ступеня; НТ II ступеня), системи кровообігу (синусова тахікардія; артеріальна гіпотензія; СН: I–IIA стадія, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, II ФК за NYHA), дихальної системи (ГПС, ДН II–III ступеня, за рестриктивним типом), центральної нервової системи (печінкова енцефалопатія, II ступеня), системи гемостазу (коаґулопатія, анемія 1-го ступеня), швидкий, хвилеподібний перебіг із неґативною динамікою, ФКЦХ III; хронічний панкреатит: фаза клінічно-лабораторної ремісії; НТ II ступеня. ФКТХ III».

Абревіатури, які використовувалися в діаґнозі: НТ – недостатність травлення, СН – серцева недостатність, ФК за NYHA – функціональний клас за Нью-йорською класифікацією, ФКЦХ – функціональний клас цирозного хворого, ФКТХ – функціональний клас терапевтичного хворого.

Одним із компонентів діаґностованої у хворої цирозної хвороби печінки є синтропічне ураження дихальної системи, трактоване як ГПС, який значною мірою обтяжує перебіг ЦП, вимагає призначення патоґенетично обґрунтованого лікування та погіршує проґноз хворої.

Отже, сьогодні діаґностування уражень дихальної системи та корекція її порушень у хворих на ЦП проводиться вкрай рідко, а після визначення діаґнозу ЦП лікування переважно симптоматичне та скероване на корекцію гепатоцелюлярної недостатності, інтоксикації та набрякового синдрому. Водночас залишаються поза увагою небезпечні для життя пацієнта вазопульмональні ускладнення, наслідком яких є артеріальна гіпоксемія, що наростає й вимагає негайної медикаментозної корекції, а в деяких випадках і радикальних хірурґічних заходів , аж до трансплантації печінки. Це вимагає проведення досліджень, присвячених з'ясуванню етіології та патоґенезу, клінічного перебігу, особливостей діаґностики і диференційної діаґностики, а також лікування ГПС та ППГ.

Список літератури

1. Абдуллаев С. М. Гепатопульмональный синдром / С. М. Абдуллаев // Клиническая гепатология. – 2007. – № 2. – С. 43–46 (Abdullaev S. Hepatopulmonary Syndrome / S. Abdullayev // Clinical Hepatology. – 2007. – N 2. – P. 43–46).
2. Абрагамович М. О. Гепатопульмональний синдром : особливості патоґенезу, діаґностики, клінічного перебігу та лікування / М. О. Абрагамович // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 10–13 (Abrahamovych M. Hepatopulmonary Syndrome: Features of the Pathogenesis, Diagnosis, Clinical Course and Treatment / M. Abrahamovych // Ukrainian Medical Almanac. – 2010. – Vol. 13, N 5. – P. 10–13).
3. Абрагамович М. О. Портопульмональна гіпертензія : особливості патогенезу, діагностики, клінічного перебігу та лікування / М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 15–19 (Abrahamovych M. Portopulmonary Hypertension: : Features of the Pathogenesis, Diagnosis, Clinical Course and Treatment / M. Abrahamovych, O. Abrahamovych // Ukrainian Medical Almanac. – 2010. – Vol. 13, N 4. – P. 15–19).
4. Бабак О. Я. Вазопульмональные осложнения цирроза печени: от теории к практике / О. Я. Бабак, К. А. Просоленко, Е. В. Колесникова // Український терапевтичний журнал. – 2009. – № 4. – С. 70–77 (Babak O. Vasopulmonary Complications of Liver Cirrhosis: from Theory to Practice / O. Babak, K. Prosolenko, E. Kolesnikov // Ukrainian Therapeutical Journal. – 2009. – N 4. – P. 70–77).
5. Батыралиев Т. А. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть VII. Эпидемиология, факторы риска и патогенез первичной (идиопатической) легочной артериальной гипертензии / Т. А. Батыралиев // Кардиология. – 2007. – № 2. – С. 44–56 (Batyraliev T. Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. Part VII. Epidemiology, Risk Factors and Pathogenesis of Primary (Idiopathic) Pulmonary Arterial Hypertension / T. Batyraliev // Cardiology. – 2007. – N 2. – P. 44–56).
6. Батыралиев Т. А. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть VI. Классификация и патоморфология первичной легочной артериальной гипертензии // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 75–81 (Batyraliev T. Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. Part VI. Classification and Pathomorphology of Primary Pulmonary Arterial Hypertension / T. Batyraliev // Cardiology. – 2007. – N 1. – P. 75–81).
7. Волошин О. І. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірного походження / О. І. Волошин, В. П. Присяжнюк, П. В. Присяжнюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 106–109 (Voloshyn O. Disorders of the Cardiovascular System in Patients with Liver Cirrhosis of Incorrect Origin / O. Voloshin, V. Prysyazhnyuk, P. Prysyazhnyuk // Clinical and Experimental Pathology. – 2009 .– Vol. 8, N 1. – P. 106–109).
8. Воробьева Е. Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях : факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2006. – № 3. – С. 78–84 (Vorobyeva E. Endothelial Dysfunction in Case of Cardiovascular Diseases : Risk, Factors, Diagnosis and Correction methods / E. Vorobyeva // Siberian Medical Journal (Tomsk). – 2006. – N 3. – P. 78–84).
9. Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 73–77 (Harbuzenko D. Multiorgan Hemodynamic Changes in Liver Cirrhosis / D. Harbuzenko // Therap. Arch. – 2007. – Vol. 79, N 2. – P. 73–77).
10. Гарбузенко Д. В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 23–28 (Harbuzenko D. Pathogenesis of Portal Hypertension in Case of Liver Cirrhosis / D. Harbuzenko // Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. – 2002. – N 5. – P. 23–28).
11. Гарбузенко Д. В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 103–107 (Harbuzenko D. Portopulmonary Hypertension

and Hepatopulmonary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis / D. V. Harbuzenko // Pulmonology. – 2006. – N 1. – P.103–107).
12. Гастроентерологія / за ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К. : Друкар, 2007. – 720 с. (Gastroenterology / ed. N. Kharchenko, J. Babak. – K., 2007. – 720 p.).
13. Гепатопульмональный синдром / С. В. Курсов, К. Г. Михневич, Н. В. Лизогуб, С. Н. Скороплет // Медицина неотложных состояний. – 2009. – Т. 5, № 24. – С. 75–82 (Hepatopulmonary Syndrome / S. Cursov, K. Mihnevych, N. Lizogub, S. Skoroplet // Medical Emergency Conditions. – 2009. – Vol. 5, N 24. – P. 75–82).
14. Гепатопульмональный синдром: состояние проблемы / Л. Ю. Ильченко, И. Г. Федоров [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2009. – № 1. – С. 84–88 (Hepatopulmonary Syndrome: Status of the Problem / L. Ilchenko, I. Fedorov [et al.] // Sovrem. Technol. Med. – 2009. – N 1. – P. 84–88).
15. Григоренко Е. И. Гепатопульмональный синдром : современное состояние проблемы / Е. И. Григоренко // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 15–18 (Hrihorenko E. Hepatopulmonary Syndrome: Modern Status of the Problem / E. Hrihorenko // Crimean Therapeutic Journal. – 2010. – N 1. – P. 15–18).
16. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій / Л. Ф. Конопльова, В. М. Коваленко, К. М. Амосова [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 3–40 (Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Recommendations of the Working Group on Pulmonary Hypertension / L. Konoplev, V. Kovalenko, K. Amosova [et al.] // Ukr. Cardiol. J. – 2014. – N 3. – P. 3–40).
17. Ивашкин В. Т. Гепатопульмональный синдром / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская // Трансплантология. – 2009. – № 2. – С. 5–8 (Ivashkin V. T. Hepatopulmonary Syndrome / V. Ivashkin, M. Morozova, M. Maevskaya // Transplantology. – 2009. – N 2. – P. 5–8).
18. Ивашкин В. Т. Гепатопульмональный синдром : диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 2. – С. 12–17 (Ivashkin V. T. Hepatopulmonary Syndrome: Diagnosis, Pathogenesis, Clinical Symptoms and Methods of Treatment / V. Ivashkin, M. Morozova, M. Maevskaya // Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproktol. – 2008. – N 2. – P. 12–17).
19. Криницька І. Я. Патогенетичні аспекти гепатопульмонального синдрому / І. Я. Криницька, І. М. Кліщ, М. І. Куліцька // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 1. – С. 13–17 (Krynytska I. Pathogenetic Aspects of Hepatopulmonary Syndrome / I. Krynytska, I. Klishch, M. Kulitska // Bulletin of the Problems of Biology and Medicine. – 2011. – N 1. – P. 13–17.)
20. Криницька І. Я. Роль активних форм кисню у розвитку гепатопульмонального синдрому в експерименті / І. Я. Криницька // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 1. – С. 72–76 (Krynytska I. The role of Oxygen Reactive Forms in the Development of Hepatopulmonary Syndrome Experiment / I. Krynytska // Achievements of Clinical and Experimental Medicine. – 2012. – N 1. – P. 72–76).
21. Марущак М. І. Закономірності змін цитокінового статусу в бронхо-альвеолярному змиві щурів за умови гострого ураження легень / М. І. Марущак // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 2. – С. 39–42 (Maruschak M. Patterns of Cytokine Status Changes in Broncho-alveolar Washings of the Rats in Case of Acute Lung Injury / M. Maruschak // Hospital Surgery. – 2012. – N 2. – P. 39–42).
22. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в патологии / А. А. Иванов, О. П. Гладких, А. В. Кузнецова, Т. И. Данилова // Молекулярная медицина. – 2005. – № 2. – С. 16–21 (Intercellular and Cell-matrix Interactions in Pathology / A. Ivanov, O. Hladkyh, A. Kuznetsova, T. Danylova // Molecular Medicine. – 2005. – N 2. – P. 16–21).
23. Нетяженко В. З. Стратифікація кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із захворюваннями гепатобіліарної системи / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, С. Є. Мостовий // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина. – 2005. – № 26. – С. 121–125 (Netyazhenko V. Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with the Diseases of the Hepatobiliary System / V. Netyazhenko, T. Malchewska, S. Mostovoy // Science. Bull. Uzhgorod University. Series : Medicine. – 2005. – N 26. – P. 121–125).
24. Попова Е. Н. Легочные гипертензии : клиническая диагностика и лечение / Е. Н. Попова, В. В. Фомин // Лечащий врач. – 2006. – № 6. – С. 17–21 (Popova E. Pulmonary Hypertension : Clinical Diagnosis and Treatment / E. Popova, V. Fomin // Treat. Doctor. – 2006. – N 6. – P. 17–21).
25. Прибылов С. А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени : клиническое значение предшественника мозкового натрийуретического пептида / С. А. Прибылов // Кардиология. – 2006. – Т. 7. – С. 67–72 (Pribylov S. Myocardial Dysfunction in Patients with Liver Cirrhosis: Clinical Significance of Brain Natriuretic Peptide Precursor / S. Pribylov // Cardiology. – 2006. – Vol. 7. – P. 67–72).
26. Прибылов С. А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / С. А. Прибылов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 10, № 1. – 53 с. (Pribylov S. Correction of Endothelial Dysfunction and Portal Hypertension by Beta-blockers and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Case of Liver Cirrhosis / S. Pribylov // Bull. New Medical Technologies. – 2007. – Vol. 10, N 1. – 53 p.).
27. Различные варианты поражения легких при циррозе печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 9–12 (Different Variants of Pulmonary Lesions in Case of Liver Cirrhosis / T. Kalacheva, G. Chernyavskaya, E. Beloborodova [et al.] // Siberian Journal of Medicine. – 2010. – N 1. – P. 9–12).
28. Рубцова И. Е. Действие моноклональных антител к интерлейкину-10 на пролиферативный ответ Т-лимфоцитов зависит от уровня апоптоза в культурах мононуклеарных клеток пуповинной крови новорожденных / И. Е. Рубцова, И. Е. Лебедева // Иммунология. – 2004. – № 1. – С. 16–20 (Rubtsov I. Action of Monoclonal Antibodies to IL-10 on the Proliferative Response of T-lymphocytes Depend on the Level of Apoptosis in Cultures of Cord Blood Mononuclear Cells of Newborns / I. Rubtsova, I. Lebedeva // Immunology. – 2004. – N 1. – P. 16–20).
29. Семен Х. О. Особливості діагностики легеневої артеріальної гіпертензії / Х. О. Семен // Медицина транспорту України. – 2015. – № 2. – С. 72–80 (Semen Kh. Features of Pulmonary Hypertension / Kh. Semen // Transport Medicine of Ukraine. – 2015. – N 2. – P. 72–80).

30. Шипулін В. П. Цироз печінки : питання терапії / В. П. Шипулін // Лікарська справа = Врачебное дело. – 2007. – № 1–2. – С. 36–40 (Shipulina V. Cirrhosis: Questions of Therapy / V. Shipulina // Doctoring = Med. Business. – 2007. – N 1–2. – P. 36–40).
31. Шостак Н. А. Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема / Н. А. Шостак // Врач. – 2007. – № 9. – С. 9–14 (Shostak N. Pulmonary Hypertension as an Interdisciplinary Problem / N. Shostak // Doctor. – 2007. – N 9. – P. 9–14).
32. Шульпекова Ю. О. Гепатопульмональный синдром : патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение / Ю. О. Шульпекова, И. А. Соколина // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 16–21 (Shulpekova Y. Hepatopulmonary Syndrome: Pathological Physiology, Clinical Course, Diagnosis and Treatment / Y. Shulpekova, I. Sokolina // Clinical Prospects of Gastroenterology and Hepatology. – 2006. – N 4. – P. 16–21).
33. Abrams G. A. Treatment of hepatopulmonary syndrome with Allium sayivum L. (garlic): a pilot trial / G. A. Abrams, M. B. Fallon // J. Clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 27. – P. 232–235.
34. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension / M. R. Fisher, P. R. Forfia, E. Chamera [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179. –P. 615–621.
35. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis / H. H. Davis, D. J. Schwartz, S .S. Lefrak [et al.] // Chest. – 1978. – Vol. 73. – P. 507–511.
36. Attenuation of Experimental Hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-defi cient rats / J. Zhang, Y. Ling, L. Tang [et al.] // J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2009. – Vol. 296, N 4. – P. 704–708.
37. Babbs E. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxemia / E. Babbs, T. W. Warnes, N. Y. Haboubu // Gut. – 1988. – Vol. 29. – P. 129–131.
38. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.
39. Bosentan treatment of portopulmonary hypertension related to liver cirrhosis owing to hepatitis / C. W. Grander, P. Eller, R. Fuschelberger, H. Tilg // Eur. J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 36. – P. 67–70.
40. Boyer T. D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status / T. D. Boyer // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, N 6. – P. 1700–1710.
41. Budhiraja R. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations / R. Budhiraja, P. M. Hassoun // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 562–576.
42. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome / M. R. Arguedas, B. B Drake, A. Kapoor, M. B. Fallon // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 328–333.
43. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates / B. J. Kim, S. C. Lee, S. W. Park [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 4, N 94. P 525–528.
44. Chua R. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension / R. Chua, A. Keogh, M. Miyashita // Heart & Lung Transplant. – 2005. – Vol. 24. – P. 498–500.
45. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis patients / A. Alizadeh, S. R. Fatemi, V. Mirzaee [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P.1954–1956.
46. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension / S. M. Kawut, M. J. Krowka, J. F. Trotter [et al.] // Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 196–203.
47. Combined liver and heartlung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension / J. Pirenne, G. Verleden, F. Nevens [et al.] // Transplant. – 2002. – Vol. 73. – P. 140–142.
48. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension / M. M. Hoeper, H. J. Bogaard, R. Condliffe [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 42–50.
49. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study / I. O. Colle, R. Moreau, E. Godinho [et al.] // Hepatol. – 2003. – Vol. 37, N 2. – P. 401–409.
50. Diagnostic utility of cjntrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome / G. A. Abrams, C. C. Jaffe, P. B. Hoffer [et al.] // Gastroenterol. – 1995. – Vol. 109. – P. 1283–1288.
51. Dinh-Xuan A. T. The Hepatopulmonary syndrome : No way out? / A. T. Dinh-Xuan, R. Nacije // Europ. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 661–662.
52. Dooplerechocardiographic index for assessment of global right ventricular function / C. Tei, K. S. Dujardin, D. O. Hodge [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiography. – 1996. – Vol. 9. – P. 838–847.
53. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension / R. J. Raymond, A. L. Hinderliter, P. W. Willis [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1214–1219.
54. Edwards B. S. Coexistent pulmonary and portal hypertension : morphologic and clinical features / B. S. Edwards, E. K. Weir, W. D. Edwards // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1987. – Vol. 10. – P. 1233–1238.
55. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled NG- nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome / L. Brussino, C. Bucca, M. Morello [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 43–44.
56. Endothelin-receptor antagonist treatment of portopulmonary hypertension / L. Hinterhuber, I. W. Graziadei, C. M. Kahler [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2. – P. 1039–1042.
57. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome / H. Y. Zhang, D. W. Han, X. C. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – N 11. – P. 567–572.
58. Fallon M. B. Methylene blue and cirrhosis : pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas / M. B. Fallon // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133. – P. 738–740.
59. Fallon Michael B. MD Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease / Michael B. Fallon // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 138–142.
60. Flückiger M. Vorkommen von trommelschlagelformigen Finger and Phalengen ohne chronische Veränderungen an der Lungen oder am Herzen / M. Flückiger // Wien Med. Wochenchr. – 1884. – Bd. 34. – P. 1457.
61. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients / M. Castro, M. J. Krowka, D. R. Schroeder [et al.] // Mayo Clinic Proc. – 1996. – Vol. 71. – P. 543–551.
62. Gaines D. I. Hepatopulmonary syndrome / D. I. Gaines, M. B. Fallon // Liver Internat. – 2004. – Vol. 24. – P. 397–401.

63. Garcia-Tsao G. Portal hypertension / G. Garcia-Tsao // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2005. – Vol. 21. – P. 313–322.
64. Genetic risk fact for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease // K. E. Roberts, M. B. Fallon, M. J. Krowka [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179. – P. 835–842.
65. Golbin J. M. Portopulmonary hypertension / J. M. Golbin, M. J. Krowka // Clin. Chest Med. – 2007. – Vol. 28, N 1. – P. 203–218.
66. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for tye Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ESC), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M. M. Hoeper, M. Humbert [et al.] // Europ. Heart J. – 2009. – Vol. 20. – P. 2493–2537.
67. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension : a report of the multicenter liver transplant database / M. J. Krowka, M. S. Mandell, M. A. Ramsay [et al.] // Liver Transpl. – 2004. – Vol. 10. – P. 174–182.
68. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiography examination / A. Karabulut, K. Iltumur, K. Yalcin [et al.] // Echocardiography. – 2006. – Vol. 23. – P. 271–278.
69. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease : role of pulse oximentry / P. Deibert, H. P. Allgaier, S. Loesch [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2006. – Vol. 6. – P. 15.
70. Hepatopulmonary syndrome : prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences / P. Schenk, V. Fuhrmann, C. Madl [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 6, N 51. – P. 853–859.
71. Hoeper M. M. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome / M. M. Hoeper, M. J. Krowka, C. P. Strassburg // Lancet. – 2004. – Vol. 1, N 363. – P. 1461–1468.
72. Hopkins W. E. Frequency and significance of intrapulmonary right to left shunting in end stage hepatic disease / W. E. Hopkins, A. D. Waggoner, B. Barzilai // Amer. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – P. 516–519.
73. Hypoxemia of cirrhosis : detection of abnormal small pulmonary vascular by a quantitative radionuclide method / J. D. Wolfe, D. P. Tashkin, F. E. Holly [et al.] // Amer. J. Med. – Vol. 63. – P. 746–754.
74. Impaired responsiveness to angiotensin II in experi- mental cirrhosis : role of nitric oxide / A. Castro, W. Jimenez, Claria [et al.] // J. Hepatol. – 1993. – Vol. 18. – P. 367–369.
75. Inhibition of K (Ca) channels restores blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats with cirrhosis / E. P. Carter, K. Sato, Y. Morio, I. F. Mc Murtry // Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2000. –Vol. 279. – P. 903–910.
76. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Ai-Rong Su [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 47. – P. 6385–6395.
77. Is hypoxemia in cirrhotic patients due to functional "hepatopulmonary syndrome" / L. S. Ericksson, C. Soderman, J. Wahren [et al.] // J. Hepatol. – 1988. – Vol. 1 (S. 1). – P. 12.
78. Iwakiri Y. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases from the patient to the molecule / Y. Iwakiri, R. G. Groszmann // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 121–131.
79. Kuntzen C. Use of a mixed receptor antagonist in portopulmonary hypertension : a safe and effective therapy ? / C. Kuntzen, V. Guelberg, A. L. Gerbes // Gastroenterol. – 2005. – Vol. 128. – P. 164–168.
80. Lange P. A. The hepatopulmonary syndrome / P. A. Lange, J. K. Stoller // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122. – P. 521–529.
81. Lima B. Hepatopulmonary syndrome : pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Lima, A. Maetinelli, A. V. Franca // Arq. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 41, N 4. – P. 250–258.
82. Methylene blue administration in septic shock : a clinical trial / J. C. Preiser, P. Lejeune, A. Roman [et al.] // Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 23. – P. 259–264.
83. Methylene blue improves the hepatopulmonaiy syndrome / P. Schenk, C. Madl, S. Rezaie-Majd [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133. – P. 701–706.
84. Moreau R. The use of vasoconstriors in patients with cirrhosis : type 1 HRS and beyond / R. Moreau, D. Lebrec // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, N 2. – P. 385–394.
85. Murray K. F. AASLD practice guidelines : evaluation of patients for liver transplantation / K. F. Murray, R. L. Carithers // Hepatology. – 2005. – Vol. 47. – P. 1407–1432.
86. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopul monary hypertension / R. Naeije // Swiss. Med. Wkly. – 2003. – Vol. 133, N 11–12. – P. 163–169.
87. Naejie R. The hepatopulmonary syndrome: no way out? / R. Naejie, A. T. Dinh-Huan // Europ. Respir. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 212.
88. Noninvasive algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension / D. Bonderman, P. Wexberg, A. M. Martischning [et al.] // Europ. Respir. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 1096–1103.
89. Oxygenation improvement with almitrine bismesylate in the hepatopulmonary syndrome / F. Milhe, M. Reynaud-Gaubert, A. Magnan [et al.] // Respir. Med. Extra. – 2006. – Vol. 2. – P. 81–86.
90. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis / S. Moller, A. Krag, J. H. Henriksen, F. Bendsen // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – N 42. – C. 419–427.
91. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites / F. S. Benjaminov, M. Prentice, K. W. Sniderman [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, N 9. – P. 1355–1362.
92. Portopulmonary hypertension : state of the art / M. P. Aguilar, M. J. Zucherman, J. B. Figueroa-Casas, M. J. Krowka // Ann. Hepatology. – 2008. – Vol 4, N 7. – P. 321–330.
93. Portopulmonary hypertension : survival and prognostic factors / J. Le Pavec, R. Souza, P. Herve [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178, N 6. – P. 637–643.
94. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of the right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension / C. Klersy, G. Magrini [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 140. – P. 1906–1912.
95. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis / P. Schenk, M. Schoniger-Hekele, V. Fuhrmann [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125, N 4. – P. 1042–1052.
96. Prolonged QRS Duration Predicts Adverse Outcome : A New Predictor of Adverse Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension / P. Y. Sun, X. Jiang, M. Gomberg-Maitland [et al.] // Chest.– 2012. – Vol. 141. – P. 374–380.

97. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a National registry / M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173, N 9. – P. 1023–1030.
98. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis / G. Teuber, C. Teupe, C. F. Dietrich [et al.] // Europ. J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 13. – P. 311–318.
99. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation / M. J. Krowka, D. J. Plevak, J. Y. Findlay [et al.] // Liver Transpl. – 2000. – Vol. 6. – P. 443–450.
100. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis / P. Herve, Le. Pavec, B. Sztrymf [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 1, N 21. – P. 141–59.
101. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka, P. Herve, M. B. Fallon // Europ. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 861–880.
102. Rabiller A. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome / A. Rabiller, H. Nunes, D. Lebrec // Amer. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 514–517.
103. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis / M. Ramsay // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 23, N 2. – P. 145–150.
104. Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome – a liver induced lung vascular disorder / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, N 22. – P. 2378–2387.
105. Schenk P. Hepatopulmonary syndrome : prevalence and predictive vaule of various out offs for arterial oxygenation and their clinical consequences / P. Schenk, V. Fuhrmann, C. Madl // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 853–859.
106. Schenk P. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis / P. Schenk, M. Schoniger-Hekele, V. Fuhrmann // Gastroenterol. – 2003. – Vol. 125. – P. 1042–1052.
107. Sigel C. S. Postpartum sudden death from pulmonary hypertension in the setting of portal hypertension / C. S. Sigel, T. C. Harper, L. B. Thorne // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 110, N 2. – P. 501–503.
108. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension / F. Reichenberger, R. Voswinckel, E. Steveling [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 353–357.
109. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups / K. L. Swanson, R. H. Wiesner, S. L. Nyberg [et al.] // Amer. J. Transpl. – 2008. – Vol. 8. – P. 1–9.
110. The role of cytokines in the development of the pneumonia after aortocoronary bypass at patients with ischemic heart disease / E. V. Markelova, E. P. Turmova, A. A. Silaev [et al.] // Pacific Med. J. – 2006. – N 2. – P. 35–37.
111. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension / P. R Forfia, M. R. Fisher, S. C. Mathai [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 1034–1041.
112. Tsugawa K. Role of nitric oxide and endothelin–1 in a portal hypertensive rat model / K. Tsugawa, M. Hashizume, S. Migou // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1097–1105.
113. Update treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension / N. Galie, P. Corris, A. Frost [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 60–72.
114. Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, M. A. Gatzoulis, I. Adatia [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 34–42.
115. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multi-detector CTPA indetecting chronic thromboembotic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension / N. Tunariu, S. J. Gibbs, Z. Win [et al.] // J. Nucl. Med. – 2007. – Vol. 48. – P. 680–684.
116. Wang J. Effects of tumor necrosis factor, endothelin and nitric oxide on hyperdynamic circulation og rats with acute and chronic portal hypertension / J. Wang, G. Gao, R. Gao // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, N 5. – P. 689–693.
117. Zamirian M. Left atrial volume : a novel predictor of hepatopulmonary syndrome / M. Zamirian, A. Aslani, S. Shahrzad // Amer. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1392–1396.
118. Zhang J. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome / J. Zhang, Y. Ling, L. Tang // J. Appl. Physiol. – 2007. – Vol. 102. – P. 949–955.
119. Zhang Zhao-Jie. Progress in investigating the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome / Zhao-Jie Zhang, Chang-Qing Yang // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2010. – Vol. 9, N 4. – P. 355–360.

Стаття надійшла до редакції журналу 28 січня 2016 р.

Сучасний погляд на проблему ураження орґанів дихання у хворих на цироз печінки: огляд літератури; опис клінічного випадку

М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко

Аналіз сучасної літератури свідчить, що цироз печінки – одне з найпоширеніших захворювань гепатобіліарної системи, а підвищення портального тиску є сиґналом, який запускає молекулярні механізми виникнення патолоґічної гемодинаміки та порушення реґуляції легеневого кровоплину, чому сприяє також і змінена чутливість гладеньком'язових клітин судин до ендо- та екзоґенних вазоактивних впливів. Такими синтропічними вазопульмональними ускладненнями цирозу печінки вважають портопульмональну гіпертензію та гепатопульмональний синдром, які мають різні патофізіолоґічні механізми виникнення, клінічні ознаки, особливості діаґностики та відповідно лікування.

Синтропічні ураження дихальної системи у таких хворих у багатьох випадках зумовлюють важкість їхнього загального стану, призводять до значного зниження якості життя, стійкої втрати працездатності, мають визначальне прогностичне значення на перед-, інтра-, та післяопераційних етапах печінкової трансплантації, є основною причиною смерті. Водночас клінічні ознаки уражень дихальної системи бідні й неспецифічні, додаткові лабораторні та інструментальні дослідження, які дали б змогу їх запідозрити, на практиці використовуються вкрай рідко, а під час призначення лікування таким хворим практично не беруться до уваги рівень оксиґенації крові та ступінь гіпоксемії.

Ключові слова: портопульмональна гіпертензія, гепатопульмональний синдром, цироз печінки, альвеолярно-артеріальний ґрадієнт, трансплантація печінки, вазоактивні речовини.

The Modern View on the Problem of Respiratory Lesions in Patients with Liver Cirrhosis: Review of the Literature; Clinical Case Description

M. Abrahamovych, S. Tolopko

The problem of liver disease is one of the most popular in modern gastroenterology, and liver cirrhosis (LC) is the main reason of hepatargy and hepatodepression. The imbalance of vasoactive substances on the one hand, and diffuse fibrosis with formed regeneration nodes on the other, lead to the increased portal vascular resistance and portal hypertension (PH) with the following disorders of systemic hemodynamics and circulation of almost all organs, including the lungs, resulting in hepatopulmonary syndrome (HPS) and portopulmonary hypertension (PPH).

According to the classification, adopted in 2003 at the III International Conference in Vienna on the problems of primary pulmonary hypertension, PPH is defined as one of the forms of pulmonary hypertension, associated with PH, which is characterized by the increased pressure in the pulmonary artery more than 25.0 mm Hg resting and above 30.0 mm Hg – during physical activity, and increased pulmonary vascular resistance ≥120.0 dyn/sec/cm^{-5}. Although the incidence of PPH is low, reported in various sources from 2.0 to 8.5 % in patients with PH, timely diagnosis of said condition and its correction is an actual problem of modern medicine, because of the extremely poor prognosis of the disease, when liver transplant is the only effective treatment, because of the absence of proven positive effects of pharmacological treatment.

To assess the different pathophysiological aspects of PPH it is important to combine the results of computer angiography of the lungs, magnetic resonance examination of the heart, echocardiography, ventilation-perfusion lung scanning, but the confirmation of the diagnosis is the method of right-heart catheterization with the measurement of pulmonary arterial pressure, cardiac output and pulmonary vascular resistance, that still remains the "gold diagnostic standard".

HPS is an arterial oxygenation defect caused by the dilatation of intrapulmonary vessels or the occurrence of arteriovenous shunts, characterized by the reduction of oxygen partial pressure <70.0 mm Hg and increased alveolar-arterial gradient >20.0 mm Hg. It is believed, that the main role plays pulmonary hyperproduction of nitric oxide (NO) and carbon monoxide and, oddly enough, the E-1 by the increasing of the activity of NO-synthase, and thus NO production, as a result of the effect on EB-receptors. No less important are cytokines, such as the increase of TNFα, IL-1β synthesis and IL-10 decrease as a result of intestinal endotoxemia. There is a hypothesis of so-called alveolar-capillary oxygen imbalance, whereby inadequate hemoglobin oxygen saturation leads to systemic hypoxemia.

Diagnosis of the HPS is based on complaints, physical examination results, pulse oximetry, the study of blood gases, lung CT, contrast transthoracic echocardiography, perfusion lung scans, using albumin, radiolabeled with ^{99}Technetium. As for treatment, the most successful method is also a liver transplant, although some recommend medications. It is known, that methylene blue – guanylate cyclase and oxide synthase inhibitor – promotes rapid improvement of the patients after intravenous administration. You can also apply the common antidepressant from a group of selective serotonin reuptake inhibitors – paroxetine and also indomethacin, octreotide, which are potent inhibitors of NO synthesis, but their effectiveness is not yet proven. In the pilot study was noted the possibility of correction of pulmonary gas exchange by pentoxifylline, which is a blocker of TNFα. There have been attempts to use iloprost – selective vasodilator, that reduces pulmonary bypass and increases erythrocytes transit time in lungs.

Although at present there are no standard pharmacological treatment for patients with HPS and PPH, such patients require special attention, constant monitoring and prolonged oxygen therapy. Prognosis in such patients is poor, there is a high mortality, requiring their early diagnosis.

Keywords: portopulmonary hypertension, hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis, alveolar-arterial gradient, liver transplantation, vasoactive substances.

УДК 616.36–003.826–07

А. С. Свінціцький[1], Г. А. Соловйова[1], Н. В. Динник[1], В. М. Богомаз[1], О. М. Бака[2]

[1] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

[2] Лікарня для вчених НАН України, м. Київ

Застосування неінвазивних методів верифікації стеатозу та фіброзу печінки для вдосконалення діаґностичного алґоритму у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки

Вступ. Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) розглядають як одне з найпоширеніших хронічних захворювань печінки, а серед населення розвинених країн це захворювання трапляється в однієї з трьох осіб середнього віку. НАЖХП – одна з трьох найчастіших причин трансплантації печінки у США [4, 8]. Серед потенційних донорів печінки у США поширеність НАЖХП, верифікована гістологічно, становила 20,0–51,0 %. Дослідження печінки за допомогою маґніторезонансної спектроскопії в Dallas Heart Study дало змогу виявити поширеність НАЖХП у 31,0 % популяції. Результати досліджень італійських і японських учених показали, що переважання НАЖХП у загальній популяції коливається від 3,0 до 58,0 % (у середньому 23,0 %) [12]. На основі дослідження амінотрансфераз без соноґрафічного чи гістолоґічного підтвердження захворюваність на НАЖХП становить 7,0–11,0 %, проте амінотрансферази можуть відповідати нормальним значенням у хворих на НАЖХП. Висока варіабельність статистичної інформації стосовно поширеності НАЖХП у різних країнах може бути наслідком значних соціально-економічних відмінностей вивчених популяцій та різних методів збору інформації.

Саме через брак статистичних показників [2] не зафіксовано точних даних про НАЖХП в Україні. Зате багато публікацій про результати виявлення НАЖХП у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. В. І. Вдовиченко та Х. Б. Аксентійчук, досліджуючи поширеність НАЖХП серед померлих, які страждали на ЦД 2-го типу, дійшли висновку, що частота НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу становить від 3,6 до 37,3 %, зокрема, стеатозу – 24,6 %, стеатогепатиту – 37,3 %, фіброзу – 3,6 % [1].

За численними спостереженнями, попри переважно доброякісний перебіг, НАЖХП серед 20,0–30,0 % хворих може призводити до запалення та апоптозонекрозу гепатоцитів – неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Існує великий ризик виникнення фіброзу печінки у таких хворих і в кожного п’ятого НАЖХП може спровокувати цироз печінки [14]. Проблема діаґностики та лікування стеатозу печінки виходить за межі ураження одного орґана, оскільки в разі НАЖХП, незалежно від ступеня важкості ураження печінки, підвищується ризик серцево-судинних захворювань і спричиненої ними летальності та майже дублюється ризик виникнення ЦД 2-го типу [5, 7].

Діаґностичний алґоритм НАЖХП передбачає виявлення стеатозу печінки на підставі результатів ультразвукового дослідження або ж гістолоґічної верифікації за відсутності очевидних причин для вторинного печінкового накопичення жиру (зловживання алкоголем, вживання стеатоґенних лікарських засобів, спадкові захворювання). У більшості хворих НАЖХП зумовлена такими метаболічними чинниками ризику, як ожиріння, ЦД і дисліпідемія. НАЖХП гістолоґічно поділяється на неалкогольну жирову дистрофію печінки (стеатоз печінки) та неалкогольний стеатогепатит [8, 16]. Неалкогольна жирова дистрофія печінки верифікується гістолоґічним дослідженням як наявність стеатозу печінки без ознак гепатоцелюлярного ушкодження та балонної дистрофії гепатоцитів. Ступінь жирової інфільтрації в разі НАЖХП оцінюється відповідно до відсотка гепатоцитів із жировими відкладеннями: за легкого ступеня НАЖХП уражається менше 30,0 % гепатоцитів, помірного – до 60,0 %, важкого – понад 60,0 % [17].

«Золотим стандартом» діаґностики НАЖХП є біопсія печінки – єдиний спосіб безпосередньої верифікації наявного НАСГ та фіброзу печінки. Проте біопсія печінки має певні недоліки, оскільки є інвазивною процедурою й часто асоціюється з ризиком

 © Свінціцький А. С., Соловйова Г. А., Динник Н. В. та ін., 2016

ускладнень. Похибки у відборі проб для гістологічної верифікації та суб'єктивність патоморфолоґа часто призводять до помилкового діаґнозу. У хворих на НАЖХП стеатоз і фіброз печінки не розподіляються рівномірно. Навіть адекватна біопсія печінки покаже лише 0,05 см^3 орґана, об'єм коливається між 800,00 і 1000,00 см^3, що відповідає менш ніж 1:50000 в загальному обсязі [17, 18]. Саме тому впродовж останніх років широко дискутуються можливості застосування неінвазивних методів діаґностики для якісної та кількісної оцінки ступеня стеатозу та фіброзу печінки в разі НАЖХП [10–12, 14]. На нашу думку, в сучасних соціально-економічних умовах наявність наукових доказів діаґностичної цінності неінвазивної оцінки такої поширеної хвороби печінки, як НАЖХП допоможе вдосконалити її діаґностику в Україні.

Мета дослідження. Вдосконалити діаґностичний алґоритм НАЖХП на основі оцінки сучасних можливостей неінвазивної діаґностики цього патологічного стану.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно практики застосування неінвазивних методів оцінки стеатозу та фіброзу печінки в разі НАЖХП. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: «неінвазивні методи діаґностики», «неінвазивні біомаркери», «неалкогольна жирова хвороба печінки», «неалкогольний стеатогепатит», «неінвазивні методи оцінки стеатозу та фіброзу печінки» (анґл. non-invasive methods, non-invasive biomarkers, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, non-invasive biomarkers of liver steatosis and fibrosis). Усього проаналізовано 73 джерела анґлійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлені неінвазивні методи діаґностики з доведеною високою чутливістю та специфічністю в разі НАЖХП. Критеріями виключення були публікації іншими іноземними мовами, дослідження на тваринах, описи клінічних випадків.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати аналізу інформації щодо застосування неінвазивних методів діаґностики стеатозу та фіброзу печінки в разі НАЖХП наведені в табл. 1–3. Надійність і значимість діаґностичних тестів залежать від перебігу захворювання та характеристик популяції, де вони застосовуються. Достовірний скринінґ-тест має володіти високою чутливістю (Se), тоді як діаґностичний тест, який не лише верифікує, а й допомагає обрати подальшу тактику для пацієнта, мусить володіти і високою специфічністю (Sp). Загальний принцип оцінки діаґностичного тесту полягав у аналізі кривої робочої характеристики одержувача (ROC) та площі під ROC (AUROC), за допомогою яких можна оцінити ймовірність розрізнення істинно-позитивного тесту проти знаходження хибно-позитивних результатів. Якщо AUROC перевищує 0,8, це свідчить про високу точність. Чутливість і специфічність інваріантні для діаґностичних тестів, вони можуть залежати від характеристик популяції (вік, стать, важкість захворювання). Таким чином, порівняння AUROC різних тестів у різних дослідженнях із різними ґрупами популяцій і статистичного опрацювання не є точним.

Декілька діаґностичних панелей запропоновано для верифікації, кількісної оцінки ступеня та проґнозування стеатозу печінки (табл. 1). Steatotest включає 12 змінних у закритій формулі, яка містить α_2-макроґлобулін, гаптоґлобін, аполіпопротеїн А1 [9]. У дослідженні французьких учених на когорті понад 700 пацієнтів цей тест показав достатню точність. Із 0.79 AUROC для помірно важкого стеатозу достатня неґативна проґностична цінність (NPV) – 93,0 %, але незначна позитивна проґностична цінність (PPV) – 63,0 %. Інша ґрупа французьких учених під керівництвом професора T. Poynard отримала подібні результати у 288 пацієнтів із ожирінням. Учені здійснили мета-аналіз у пацієнтів із ожирінням і зробили ідентичні висновки [13, 15].

У 2006 р. G. Bedogni з колегами вперше запропонували формулу розрахунку Fatty liver index (FLI) як алґоритм у дослідженні Dionysos Nutrition & Liver Study. Індекс варіює від 0 до 100 й обчислюється за формулою, до якої входять значення індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії, триґліцериди і ґамма-глютамілтранспептидаза (ҐҐТП). Використання цього індексу показало достатню точність у виявленні НАЖХП, його використано в декількох популяційних дослідженнях. Основною підставою для застосування цього індексу є епідеміолоґічні дослідження у спробі уникнути ультразвукової верифікації. Дослідження Cremona на популяції 2075 осіб середнього віку за спостереженнями впродовж 15 років показали, що FLI незалежно асоціюється з загальною, серцево-судинною та онколоґічною смертністю [10].

Таблиця 1

Комплексні шкали для верифікації рівня стеатозу печінки

Автор	Шкала	Кількість досліджуваних	Формула	Результати	Валідація
1	2	3	4	5	6
T. Poynard і співавт., 2005	Steatotest	310 – дослідна ґрупа, 434 – три валідизовані ґрупи	Закрита формула, що містить інформацію про α_2-макроґлобуліни, гаптоґлобін, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін, ҐҐТП, ґлюкозу, триґліцериди, холестерол, АлАТ, вік, стать, ІМТ	AUROC – 0,79 (стеатоз – 33,0 %); чутливість – 90,0 %; специфічність – 70,0 %	У інших французьких когортах (сумарно – 494 пацієнти) – подібні результати

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6
G. Bedogni та співавт., 2006	Fatty liver index	216 – дослідна ґрупа, 280 – контрольна ґрупа	$(e^{0,953*\log e\ (\text{тригліцериди}) + 0,139*\text{ІМТ} + 0,718*\log e\ (\text{ІТТІІ}) + 0,053*\text{обвід талії} - 15,745}) / (1 + e^{0,953*\log e\ (\text{тригліцериди}) + 0,139*\text{ІМТ} + 0,718*\log e\ (\text{ІТТІІ}) + 0,053*\text{обвід талії} - 15,745})*100$	AUROC – 0,84 (стеатоз за допомогою УЗД); чутливість – 87,0 %; специфічність – 86,0 %	Широко використовується в епідеміологічних дослідженнях
N. A. Kotrone і співавт., 2009	NAFLD Liver Fat Score	313 – досліджувана ґрупа, 157 – валідизована ґрупа	-1,675 + 0,037 × вік (роки) + 0,094 × ІМТ (кг/м^2) + 1,13 × предіабет/діабет (так = 1, ні = 0) + 0,99 × АсАТ/АлАТ співвідношення – 0,013 × тромбоцити (×10^9/л) – 0,66 × альбумін (г/дл)	AUROC – 0,87; чутливість – 95,0 %; специфічність – 95,0 %	Голландські дослідники підтвердили ці результати
G. Bedogni та співавт., 2010	Lipid Accumulation Product (LAP)	588 досліджуваних	(обвід талії (см) – 65) × тригліцериди (ммоль/л) у чоловіків, (обвід талії (см) – 58) × тригліцериди (ммоль/л) у жінок	OR (відношення шансів) для стеатозу – 4,28	
S. Ballestri та співавт., 2012	Ультразвукова діаґностика жирової хвороби печінки (US-FLI)	53 пацієнти	Посилена ехоґенність печінки порівняно з ниркою, інтенсивність якої після контрастування може бути поділена як середня (2 бали) та сильна (3 бали). Один додатковий параметр: знижена звукопровідність розмиття судин; утруднена візуалізація стінки жовчевого міхура; утруднена візуалізація діафраґми; ділянки незміненої паренхіми	Шкала ≥2,0 – помірна НАЖХП. Оцінка ≥4,0 – прогнозує НАСГ: AUROC – 0,79; специфічність – 94,0 %; чутливість – 46,0 %	
N. F. Schwenzer, F. Springer та ін., 2009	Шкали комп'ютерної томоґрафії		1) Згасання паренхіми печінки (CTLP): нормальний діапазон – від 50,0 до 57,0 одиниць Ґ. Хаунсфілда (HU). 2) Різниця згасання печінки від селезінки (CTL–S): нормальний діапазон – від 8,0 до 10,0 HU. 3) Співвідношення згасання печінки до селезінки (CTL / S)	1) CTLP < 40,0 HU – чутливість 52,0 %, специфічність 100,0 % 2) CTL–S > 10,0 HU – чутливість 60,0 %, специфічність 100,0 % 3) CTL/S > 1,1 – чутливість 82,0 %, специфічність 100,0 %	Декілька валідацій

Примітка. Таблицю складено за [6, 10, 11].

Запропоновано також параметр накопичення ліпідів (LAP), що включає стать, обвід талії та рівень тригліцеридів [5].

У літературі висвітлено результати дослідження NAFLD Liver Fat Score у фінській популяції з 95-відсотковою чутливістю і специфічністю. Як «золотий стандарт» обрано маґніторезонансну спектроскопію (МРС). Для розрахунку формули потрібні такі параметри: наявність метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу, інсулін натще, співвідношення аспартат-амінотренсферази (АсАТ) до аланін-амінотрансферази (АлАТ). Дослідження у голландській популяції підтвердили ці результати [10]. Цей тест можна застосовувати для оцінки стеатозу, не вдаючись до радіологічних методів.

Серед найкращих тестів для діаґностики стеатозу печінки виокремлюються інструментальні. Ультразвукова діаґностика (УЗД), яка є загальнодоступним методом, що застосовується в клінічних умовах, має такі переваги: 60,0–94,0 % чутливості та 66,0–97,0 % специфічності для стеатозу печінки. Проте точність УЗ-методу суттєво знижується для верифікації м'яких форм стеатозу. У дослідженні 100 живих донорів для трансплантації печінки за допомогою УЗД не змогли виявити стеатоз печінки в разі ураження менше 10,0 % гепатоцитів. Виявлено лише 55,0 і 72,0 % пацієнтів зі ступенем стеатозу 10,0–19,0 % і 20,0–29,0 % відповідно.

Оскільки якісна ультразвукова верифікація стеатозу суб'єктивна, постійно вивчаються шляхи кількісної оцінки стеатозу печінки. Дослідження гепато-ренального індексу показали 91,0 % чутливості та 84,0 % специфічності для стеатозу печінки. Запропо-

новано також напівкількісну оцінку стеатозу – ультразвуковий індикатор жирової печінки (US FLI). Це вимагає наявності посиленої ехоґенності печінки порівняно з ниркою серед інших параметрів. У разі відповідності шкали щонайменше 2 дорівнює високій точності ідентифікації НАЖХП.

Проте УЗД має низку обмежень: неточність у визначенні стеатозу помірного ступеня, має лише близько 67,0 % PPV, оператор-залежний метод, зі суттєвим зниженням чутливості нижче 50,0 % та специфічності нижче 75,0 % в разі морбідного ожиріння. Крім цього, на оцінку рівня стеатозу може хибно впливати наявність фіброзу, некрозу, набряку й екстрапечінкової жирової тканини. У нормі печінкові вени під час доплерівського дослідження мають трифазний сиґнал, тоді як у випадку НАЖХП він змінюється на двофазний або монофазний, імовірно, в результаті стиснення печінкових вен збільшеними гепатоцитами [19].

Комп'ютерна томоґрафія (КТ) має таку ж точність, як і ультразвуковий метод, точніша – в разі вогнищевого стеатозу, володіє сто відсотковою специфічністю та низьким рівнем чутливості. КТ має декілька обмежень, що робить її клінічно неприйнятною для скринінґу стеатозу: хворі зазнають радіаційного впливу, інші дифузні захворювання печінки можуть призвести до помилкового діаґнозу стеатозу, вміст печінкового заліза посилює згасання, викликаючи хибнонеґативні для стеатозу, і значення згасання сканерзалежні, не стандартизовані між різними виробниками [10].

Неінвазивні клінічно-лабораторні тести для виявлення фіброзу в разі НАЖХП наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Комплексні шкали для проґнозування виникнення фіброзу печінки

Автор	Шкала	Кількість досліджуваних	Формула	Результати	Валідація
J. B. Dixon і співавт., 2001	HAIR	105 пацієнтів із морбідним ожирінням	1) Гіпертензія 2) Підвищення АлАТ (>40,0 МО/л). 3) Інсулінорезистентність (індекс >5,0)	≥2 параметрів: AUROC 0,90 – чутливість 80,0 %, специфічність 89,0 %	
N. A. Palekar і співавт., 2006	Palekar's Score	80 пацієнтів із НАЖХП	Шкала розраховується за сумою 6 чинників ризику: вік ≥50 років, жіноча стать, підвищення АсАТ (≥45,0 МО/л), ІМТ ≥30 кг/м^2, співвідношення АсАТ до АлАТ ≥0,8, рівень ґіалуронової кислоти у плазмі крові ≥55,0 мг/л	≥3 чинників: AUROC 0,763 – чутливість 74,0 %, специфічність 66,0 %, PPV 68,0 %, NPV 71,0 %	
T. Poynard і співав., 2006,	NASH Test	160 – досліджувана ґрупа 97 – валідизована ґрупа 383 – ґруппа контролю	Закрита формула, що містить α_2-макроґлобулін, гаптоґлобін, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін, ҐҐТП, АлАТ, АсАТ, тригліцериди, холестерол, вік, стать, зріст, масу тіла	AUROC 0,79 – чутливість 33,0 %, специфічність 94,0 %, PPV 66,0 %, NPV 81,0 %	У інших французьких когортах (усього 494) – ідентичні результати
P. M. Gholam і співавт., 2007,	Gholam's model	97 пацієнтів	–2,627 * lnAcAT + 2,13 у разі ЦД	AUROC 0,90 cut-off 6,6 – чутливість 83,0 %, специфічність 82,0 %	
Z. M. Younossi та співавт., 2008	NASH Diagnostics	Із морбідним ожирінням 69 – досліджувана ґрупа 32 – валідизована ґрупа	Закрита формула, яка містить: фраґменти й загальний CK18 (M30 та M65 антиґени), адипонектин і резистин	AUROC 0,90 cut-off 0,432 – чутливість 72,0 %, специфічність 91,0 %	Така ж ґрупа з переоцінкою у 79 пацієнтів AUROC 0,70
Z. M. Younossi та співавт., 2011	NASH Diagnostic Panel	79 пацієнтів	Закрита формула, яка містить: ЦД, стать, ІМТ, тригліцериди, M30 і M53 антиґени	AUROC 0,81 2 cut-offs, 0,221 та 0,6183 – чутливість 91,0 %, специфічність 92,0 %, PPV 83,0 %, NPV 86,0 %	

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6
T. I. Tamimi та співавт., 2011	Apoptosis Panel	95 – досліджувана ґрупа 82 – валідизована ґрупа (морбідне ожиріння)	Містить фраґменти CK18, розчинний Fas і as-ліґанд	AUROC 0,93 Cut-off 0,5509 – чутливість 88,0 %, специфічність 89,0 %, PPV 86,0 %, NPV 91,0 %	
R. Anty та співавт., 2010	Nice model	464 пацієнти з морбідним ожирінням	Model = -5.654 + 3.780e-02 * АлАТ (МО/л) + 2.215e-03 * фраґменти CK 18 (МО/л) + 1,825 * (метаболічний синдром: так = 1, ні = 0). Логарифмічна трансформація = 1/[1 + Exp(-NiceModel)]	AUROC 0,83–0,88 Cut-off 0,14 – чутливість 84,0 %, специфічність 86,0 %, PPV 44,0 %, NPV 98,0 %	

Примітка. Таблицю складено за [6, 10, 11].

Маґніторезонансна спектроскопія (МРС) перевершує УЗД у виявленні та кількісній ідентифікації навіть незначної жирової інфільтрації, у змозі виявити до 3,0 % стеатозу з AUROC 0,95–0,97, чутливістю 92,0–100,0 % і специфічністю 92,0–97,0 %. Побутує думка, що МРС може бути новим «золотим стандартом» якісної та кількісної верифікації стеатозу печінки, оминаючи біопсію печінки, проте цей метод досить дорогий і не загальнодоступний. Точність МРС знижується за наявності суттєвого фіброзу.

Таблиця 3

Валідизовані тести для виявлення фіброзу в разі неалкогольної жирової хвороби печінки, побудовані на рутинних клінічних та біохімічних аналізах

Тест	Параметри	AUROC	Cut-offs	Чутливість, %	Специфічність, %
NFS	Наявність ЦД, АсАТ/АлАТ, вік, ІМТ, тромбоцити, альбумін	0,82–0,88	< –1,455 >0,676	77,0 43,0	71,0 96,0
FIB-4	АлАТ, АсАТ, тромбоцити, вік	0,80	<1,30 >2,67	74,0 33,0	71,0 98,0
BARD	ІМТ, АсАТ/АлАТ, ЦД	0,81	2	-	-
APRI	АсАТ, тромбоцити	0,82	1,0	67,0	81,0
NAFLD Fibrometer	Ґлюкоза, АлАТ, АсАТ, ІМТ, вік, тромбоцити, феритин	0,93–0,94		78,0	96,0
Fibrotest	Вік, стать, білірубін, ҐҐТП, аполіпопротеїн А1, гаптоґлобін, α_2-макроґлобулін	0,81–0,92	>0,3 >0,7	92,0 25,0	71,0 97,0

Примітка. *Таблицю складено за [3, 4, 6].*

Контрольований параметр згасання (CAP), який можна оцінити за допомогою апарата FibroScan, дає змогу більш точно кількісно оцінити рівень стеатозу печінки [3, 4, 12]. Ретроспективно оцінили CAP у 115 пацієнтів, показуючи AUROCs 0,91 і 0,95 для стеатозу понад 10,0 і 33,0 % відповідно і достатню точність у класифікації стеатозу. CAP більш точний, ніж Steatotest, FLI або Hepatic Steatosis Index. FLI використовує рутинні клінічні параметри і може бути дуже корисним у великомасштабних епідеміолоґічних дослідженнях, оскільки це допомагає уникнути радіолоґічного впливу і є загальнодоступним [10].

Висновки. У рутинній клінічній практиці оптимальний спосіб неінвазивно оцінити стеатоз – це ультразвуковий метод діаґностики, хоча його точність надзвичайно знижується в разі помірного та мінімального стеатозу. Натомість маґніторезонансна спектроскопія володіє більшою чутливістю та специфічністю в разі верифікації мінімального стеатозу, однак висока вартість обмежує її широке застосуван-

ня. Обчислення доступних клінічно-лабораторних індексів діаґностики ступеня стеатозу та фіброзу печінки, які володіють високою чутливістю й специфічністю (див. табл. 1–3), може не лише застосовуватись для якісної діаґностики неалкогольної жирової хвороби печінки та кількісної оцінки ураження печінки, а й бути надійним помічником для проґнозування захворювання та у динамічному спостереженні пацієнтів.

Список літератури

1. Вдовиченко В. І. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2 типу / В. І. Вдовиченко, Х. Б. Аксентійчук // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 69. – С. 41–46 (Vdovychenko V. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among the Dead Persons, Suffered from Diabetes Mellitus Type II / V. Vdovychenko, H. Aksentiychuk // Modern Gastroenterology. – 2013. – N 69. – P. 41–46).
2. Скибчик В. А. Неалкогольна жирова хвороба печінки : Сучасна діагностика / В. А. Скибчик, М. О. Войтович // Гепатологія. – 2015. – № 1. – С. 52–56 (Skybchyk V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Current Diagnosis / V. Skybchyk, M. Voytovych // Hepatology. – 2015. – N 1. – P. 52–56).
3. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD / M. Friedrich-Rust, D. Romen, J. Vermehren [et al.] // Europ. J. Radiol. – 2012. – Vol. 81. – P. 325–331.
4. Cassinotto C. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan / C. Cassinotto, B. Lapuyade, A. Mouries // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 61, N 3. – P. 550–557.
5. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis : pathophysiology and clinical implications / K. Cusi // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 711–725.
6. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines : Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis / L. Castera, H. L. Chan, M. Arrese [et al.] // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 63, N 1. – P. 237–264.
7. Hamaguchi M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 722–728.
8. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity / J. Henao-Mejia, E. Elinav, C. Jin [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 482. – P. 179–185.
9. Lassailly G. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity / G. Lassailly, R. Caiazzo // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 499–506.
10. Machado M. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal / M. Machado, H. Cortez-Pinto // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 58. – P.1007–1019.
11. Meta-analysis : Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano [et al.] // Ann. Med. – 2011. – Vol. 43. – P. 617–649.
12. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / V. Ledinghen, J. Vergniol, J. Foucher [et al.] // Liver Int. – 2012. – Vol. 32. – P. 911–918.
13. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta-analysis of individual patient data / T. Poynard, G. Lassailly, E. Diaz [et al.] // PLos One. – 2012. – Vol. 7. – P. 303–305.
14. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J. Lavine [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 58. – P. 2005–2023.
15. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis / T. Poynard, V. Ratziu, S. Naveau [et al.] // Comp. Hepatol. – 2005. – Vol. 4. – ID 10.
16. The epidemiology and risk factors of NASH / A. J. McCullough, G. C. Farrell, J. George [et al.] // Fatty liver disease : NASH and related disorders. – Blackwell, 2005. – P. 23-37.
17. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies / L. Adams, S. Sanderson, K. Lindor [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 132–138.
18. Tuyama A. Non-alcoholic fatty liver disease / A. Tuyama, C. Chang // J. Diabetes. – 2012. – Vol. 4. – P. 266–280.
19. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD / S. Ballestri, A. Lonardo, D. Romagnoli [et al.] // Liver Int. – 2012. – Vol. 32. – P. 1242–1252.

Стаття надійшла до редакції журналу 26 січня 2016 р.

Застосування неінвазивних методів верифікації стеатозу та фіброзу печінки для вдосконалення діаґностичного алґоритму у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки

А. С. Свінціцький, Г. А. Соловйова, Н. В. Динник, В. М. Богомаз, О. М. Бака

Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно практики застосування неінвазивних методів оцінки стеатозу та фіброзу печінки в разі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Проаналізовано 73 джерела анґлійською та українською мовами (PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate),

з них відібрано ті, в яких висвітлені неінвазивні методи діагностики з доведеною високою чутливістю та специфічністю в разі НАЖХП.

Результати й обговорення аналізу комплексних неінвазивних методів діагностики висвітлені в тексті статті й таблицях. Визначення клінічно-лабораторних індексів діагностики ступеня стеатозу та фіброзу печінки може застосовуватись для діагностики НАЖХП і кількісної оцінки ураження печінки для прогнозування захворювання та динамічного спостереження пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, неінвазивні біомаркери стеатозу та фіброзу печінки.

Improvement of Diagnostic Algorithm in Patients With Alcoholic Fatty Liver Disease by Using Non-invasive Methods of Verification of Liver Steatosis and Fibrosis

A. Svintsitskyy, G. Solovyova, N. Dynnyk, V. Bogomaz, O. Baka

The aim of this study was to improve the diagnostic algorithm of NAFLD by assessing the capabilities of modern non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis of the liver.

Materials and research methods. We used the content analysis, method of systematic and comparative analysis in studying the current 73 scientific studies published in English or Ukrainian (PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate), of which were selected 25 works which talked about the non-invasive methods of diagnosis with proven high sensitivity and specificity in diagnosis of NAFLD.

The results of the analysis are highlighted in the tables.

Several non-invasive methods aim at diagnosing and quantifying of hepatic steatosis, while others were designed to predict NASH or significant/advanced fibrosis.

The search for the ideal non-invasive test has not been accomplished yet, which explains the vast number of tests available. Imaging techniques, biomarkers and complex models have been studied as tools to predict steatosis, NASH and fibrosis. New methods are usually compared with liver biopsy, that has accuracy far from perfect for NASH and even for fibrosis. For assessing steatosis, US may also be used as comparison, and US cannot detect mild steatosis. In that way, new methods can perform better than the gold standard leading to underestimation of the power of the test. The reliability and importance of the diagnostic tests depend on the disease, the population to which it is applied and the change in management induced by the test's result. A good screening test should have a high sensitivity even at expense of specificity, whereas a diagnostic test that selects patients for invasive procedures, therapy or clinical trials should have high specificity.

Most methods have been evaluated in small pilot studies and have not been externally validated. The majority showed only suboptimal accuracy for NASH. Although discrimination for advanced fibrosis is usually reasonable, no test detects confidently mild/moderate fibrosis. Also, standardization of cut-offs is difficult and most methods lack reproducibility. For the time being, non-invasive tests do not replace liver biopsy, but may avoid it in a large number of cases with low probability or high-risk for having advanced fibrosis/cirrhosis. Ultrasonography still represents the first-line diagnostic tool for simple liver steatosis; its sensitivity could be enhanced by the complex biochemical score SteatoTest. Serum cytokeratin-18 is a promising and accurate non-invasive parameter for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The staging of liver fibrosis still represents the most important prognostic problem: the most accurate estimating methods are FibroMeter, FIB-4, NAFLD fibrosis score and transient elastography.

Conclusions. The calculation of certain clinical and laboratory indices can be used for diagnosis and quantification of the degree of liver damage in patients with NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, non-invasive biomarkers of liver steatosis and fibrosis.