



**М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович,
С. Я. Толопко, М. Р. Ферко**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Модифіковане комплексне лікування хворих на цироз печінки з гепатопульмональним синдромом різних ступенів важкості: патогенетичне обґрунтування та ефективність

Вступ. Упродовж останніх років зростає частка смертей в Україні внаслідок захворювань органів травлення, які сьогодні перебувають на четвертій позиції у структурі причин смертності. Серед пацієнтів такого профілю найбільше (71,0 %) хворих на фіброз і цироз печінки (ЦП) [8]. Згідно з епідеміологічними показниками, в Україні захворюваність на ЦП за останніх 10 років зростає на 38,4 % і становить 160 осіб на 100000 населення, а щорічно від його ускладнень помирає близько 2 млн людей [4].

Втягнення у патологічний процес у хворих на ЦП різних органів і систем, зокрема органів дихання, трактують як синтропічні бі- та поліморбідні ураження; серед них найчастіше трапляється гепатопульмональний синдром (ГПС). У багатьох випадках вони спричинюють важкість загального стану пацієнтів, значне зниження якості життя, стійкої втрати працездатності, мають визначальне прогностичне значення на всіх етапах лікування та є основною причиною смерті цієї категорії хворих [2, 3].

Сьогодні під ГПС розуміють дефект артеріальної оксигенації, спричинений розширенням внутрішньолегеневих судин, що асоційований із захворюваннями печінки. Судинний компонент характеризується дифузною або локально розширеними легеневидами капілярами та, рідше, плевральними й легеневидами артеріовенозними анастомозами [1, 5–7, 10, 12, 19]. Унаслідок низького вентиляційно-перфузійного співвідношення, спричиненого розширенням капілярів (вентиляція з надмірною перфузією) і анатомічним шунтуванням через прямі артеріовенозні шунти (перфузія без вентиляції), виникає важка гіпоксемія, яка вимагає негайної медикаментозної корекції [12, 13]. Поряд із великою кількістю різних хірургічних методів лікування, найрадикальнішим із яких є транспланта-

ція печінки, існують і терапевтичні методи, зокрема, відновлення спланхнічного кровоплину зниженням тиску в системі ворітної вени. Проте покращення оксигенації від використання таких препаратів ще не доведено [11].

Із огляду на несприятливий прогноз та високу летальність (41,0 %) серед хворих на ЦП з ГПС, потрібно оптимізувати лікування, призначаючи адекватні патогенетично обґрунтовані лікарські засоби (ЛЗ).

Мета дослідження. Модифікувати комплексне лікування хворих на цироз печінки з гепатопульмональним синдромом різних ступенів важкості, з'ясувавши особливості їх патогенезу, та оцінити його ефективність.

Матеріали й методи дослідження. У рандомізований спосіб у дослідження залучено 93 хворих на ЦП з ГПС (26 жінок (28,0 %) і 67 чоловіків (72,0 %) віком від 27 до 67 років), які лікувалися у Львівському обласному гепатологічному центрі в 2012–2015 рр. Отримано від них письмову згоду на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, а також комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження всіх органів і систем згідно з вимогами сучасної медицини (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю», накази № 433 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.).

Відповідно до запатентованої нами методики «Спосіб діагностики ступенів тяжкості гепатопульмонального

синдрому у хворих на цироз печінки» (Пат. № 112378 Україна, МПК А 61 В 5/0205 А 61 В 6/00 G 01 N 33/50) хворих стратифіковано залежно від важкості ГПС: 28 хворих (30,1 %) із ГПС I ступеня, 44 (47,3 %) – із ГПС II ступеня, 21 (22,6 %) – із ГПС III ступеня.

Для з'ясування деяких ланок патогенезу ГПС з метою призначити найбільш ефективне патогенетично обґрунтоване лікування визначали вміст вазоактивних гуморально-метаболических чинників, а саме: ендотеліальних [(циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), ендотелін-1 (Е-1)], туморнекротизувального фактора α (ТНФ α) та показників ренін-альдостеронової системи (ренін, альдостерон) у плазмі крові хворих методом імуноферментного аналізу з використанням тестових наборів Assay Designs Correlate – EIA cyclic GMP (виробництво США), ELISA (виробництво Франції), Bio Tek Instruments (виробництво США). Досліджували також газовий склад венозної крові, стан її кислотно-основної рівноваги (КОР) на приладі «Аналізатор кислотно-основної рівноваги крові ЕЦ-60» (фірма «Кверта-мед», Україна). Для визначення впливу медіаторів вегетативної нервової системи (ВНС) на тонуус судин оцінювали її стан методом реєстрації варіабельності серцевого ритму (ВСР) на комп'ютерному електрокардіографі «Полі-Спектр» (фірма «Нейрософт», м. Іваново, Росія).

Для порівняння ефективності лікування хворих поділили на дві групи. До дослідної групи (ДГ) відібрали 53 хворих (38 чоловіків і 15 жінок віком від 30 до 67 років, серед яких 15 хворих із ГПС I ступеня, 25 хворих – із ГПС II ступеня та 13 хворих – із ГПС III ступеня), що отримували лікування за модифікованою нами патогенетично обґрунтованою методикою з урахуванням важкості ГПС. До контрольної групи (КГ) увійшли 40 хворих, репрезентативних за статтю (29 чоловіків і 11 жінок), віком і важкістю ураження легень (13 хворих із ГПС I ступеня, 19 хворих – II ступеня, 8 хворих – III ступеня), які лікувалися за загальноприйнятою методикою (згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2005 р. № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія») та дотримувалися дієти № 5 або № 5а, у разі потреби з обмеженням білка, отримували дезінтоксикаційні, сечогінні та гепатопротекторні ЛЗ.

Після завершення курсу лікування хворих у ДГ та КГ здійснено оцінювання їх клінічно-лабораторно-інструментальних показників і статистичне порівняння отриманих результатів.

Для оцінювання результатів лікування обрали такі критерії:

- 1) відмінний результат – одужання;
- 2) добрий результат – значне покращення, більшість показників нормалізувалася;
- 3) задовільний результат – незначне покращення, деякі показники покращилися;
- 4) поганий результат – без покращення;
- 5) дуже поганий результат – погіршення або трансформація в онкологічне захворювання.

Характеризуючи результат лікування у цій категорії хворих, не можемо обійти увагою якість життя (ЯЖ). Для характеристики таких критеріїв ЯЖ, як фізичні, психологічні, рівень незалежності, участь у суспільному житті, вплив навколишнього середовища, духовність, використано анкету оцінювання стану здоров'я MOS 36-Item Short-Form Health Survey (MOS SF-36), яку хворі обох груп заповнювали до та після лікування.

Фактичний матеріал опрацьовували на персональному комп'ютері в програмах Excel, 2010 і Statistica 6.0 із використанням описової статистики. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом застосовували *t*-критерій Стюдента (Вільяма Сілі Госсета), для виявлення та оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції К. Пірсона (*r*-Pearson). Отримані результати представили у вигляді $M \pm m$, *n* – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Незважаючи на високу частоту виникнення ГПС (від 4,0 до 80,0 % – за результатами різних авторів [1, 5, 7, 13, 18, 19]), його патогенез ще достеменно не вивчений, а тому й немає чіткого алгоритму лікування таких хворих.

У патогенезі виникнення синтропічного ГПС бере участь ціла низка механізмів, зокрема метаболических порушень, серед яких і зміни КОР з наступним виникненням ендотеліальної дисфункції та відкриттям артеріовенозних шунтів, що є основою так званого функціонального й анатомічного субстратів ураження легень у хворих на ЦП.

Вивчаючи стан КОР у хворих на ЦП з ГПС, ми виявили певні особливості. Між показником парціального тиску вуглекислого газу та важкістю ГПС існує зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,5$; $p < 0,01$). Це ж стосувалося і величини бікарбонату ($r = -0,6$; $p < 0,01$), стандартного бікарбонату ($r = -0,6$; $p < 0,01$), надлишку основ у крові ($r = -0,6$; $p < 0,05$) та в позаклітинній рідині ($r = -0,4$; $p < 0,01$) залежно від важкості ГПС. Величина парціального тиску вуглекислого газу у всіх обстежених хворих зменшувалася з декомпенсацією ГПС: у хворих із I ступенем становила $34,9 \pm 0,4$ мм рт. ст., що статистично достовірно вище, ніж у хворих із II ($30,4 \pm 0,3$ мм рт. ст.; $p < 0,01$) і III ($25,2 \pm 0,6$ мм рт. ст.; $p < 0,01$) ступенями, зі значимою різницею між останніми ($p < 0,01$).

Значення бікарбонату у хворих із ГПС I ступеня було достовірно ($p < 0,001$) вищим ($20,1 \pm 0,6$ ммоль/л), ніж у хворих із II ($15,9 \pm 0,4$ ммоль/л) та III ($12,7 \pm 0,5$ ммоль/л) ступенями, з достовірною різницею між ними ($p < 0,05$). Значення стандартного бікарбонату у хворих з ГПС III ступеня було достовірно нижчим ($13,9 \pm 0,6$ ммоль/л; $p < 0,001$) порівняно зі значенням у хворих із II ($17,4 \pm 0,4$ ммоль/л) і I ($19,9 \pm 0,4$ ммоль/л) ступенями, з різницею між ними ($p < 0,05$). Показник надлишку основ у крові був найвищим у хворих

із I ступенем ГПС ($-6,1 \pm 0,5$ ммоль/л), у хворих із III ступенем – найнижчим ($-10,8 \pm 0,4$ ммоль/л), із достовірною різницею між ними ($p < 0,001$), у групі з II ступенем становив $-8,4 \pm 0,5$ ммоль/л, що статистично достовірно відрізнялося від його значення у групах із I ($p < 0,01$) і III ($p < 0,01$) ступенями. У хворих на ЦП з III ступенем ГПС показник надлишку основ у позаклітинній рідині також був нижчим ($-11,4 \pm 0,7$ ммоль/л; $p < 0,001$), ніж у хворих із I ($-2,9 \pm 0,4$ ммоль/л) і II ($-8,0 \pm 0,4$ ммоль/л) ступенями, а різниця між останніми значеннями була достовірною ($p < 0,001$).

Зниження вмісту буферних основ у крові хворих, що прямо пропорційно залежало від ступеня важкості ГПС та виявлялося наростанням метаболічного ацидозу, провокуючи зниження здатності гемоглобіну зв'язуватися з киснем, втрату чутливості рецепторів судин до впливу вазоактивних речовин із подальшим виникненням ендотеліальної дисфункції, вимагає негайної медикаментозної корекції. Ми обґрунтували доцільність призначення хворим із ГПС I ступеня електролітного комбінованого ізотонічного розчину (натрій, калій, магній, кальцій, хлорид, ацетат, малат) – 500,0 мл внутрішньовенно раз на день, із II ступенем – 4,0% розчину натрію гідрокарбонату – 100,0 мл внутрішньовенно краплинно раз на день, із III ступенем – 4,2% розчину натрію гідрокарбонату – 100,0 мл внутрішньовенно краплинно раз на день. Рекомендації щодо їх використання у дослідженнях інших авторів нам не траплялися.

Результати досліджень показали, що в плазмі крові хворих на ЦП з ГПС був підвищений рівень цГМФ, за величиною якого рекомендується оцінювати ендотеліальну вазодилатацію, оскільки основний вазодилатор – оксид азоту (NO) є нестійкою сполукою зі швидким періодом напіврозпаду, а механізм його дії полягає у розширенні судин за допомогою стимуляції гуанілатциклази з утворенням цГМФ у гладеньких м'язах судин. Його рівень достовірно зростає із декомпенсацією ГПС ($r = 0,6$; $p < 0,05$): у хворих із III ступенем дорівнював $85,3 \pm 3,7$ нмоль/л, що достовірно вище, ніж у хворих із II ($71,7 \pm 3,4$ нмоль/л; $p < 0,01$) і I ($63,0 \pm 2,9$ нмоль/л; $p < 0,001$) ступенями, зі значимою різницею між ними ($p < 0,05$). Наведені в сучасній науковій літературі відомості [5, 6, 9, 12, 18, 22] співзвучні з результатами наших досліджень.

Відомо, що в різних дослідженнях для зменшення синтезу NO використовували такі ЛЗ: метиленовий синій (інгібітор оксидсинтази і гуанілатциклази), який сприяє швидкому покращенню стану хворих після внутрішньовенного введення, проте через незначну тривалість ефекту його використовують лише в післяопераційному періоді для корекції транзиторної гіпоксемії [15, 16]. Були спроби застосовувати поширений антидепресант із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – пароксетину, а також індометацину, октреотиду, які є потужними інгібіторами синтезу NO. Проте їх ефективність ще не доведена, тому ми не включали їх у схему лікування пацієнтів з ГПС [5].

Рівень E-1 у крові хворих на ЦП з ГПС також був високим. Прямо пропорційна кореляційна залежність ($r = 0,4$; $p < 0,001$) між вмістом E-1 і ступенями важкості ГПС [у хворих із I ступенем його значення становило $3,0 \pm 1,5$ пг/мл, що статистично достовірно нижче, ніж у хворих інших груп – із II ($7,6 \pm 2,0$ пг/мл; $p < 0,05$) і III ($13,0 \pm 2,1$ пг/мл; $p < 0,05$) ступенями, із достовірною різницею між останніми значеннями ($p < 0,05$)] також відображає ендотеліальну вазодилатацію легеневих капілярів. Адже певна частина локального пептиду виділяється люмінально (в просвіт судин), зумовлюючи автокринний вазодилатаційний ефект через збільшення активності NO-синтази, а отже, і продукції NO, внаслідок дії на E_B -рецептори [1, 5, 22], а тому застосовувати ЛЗ, які блокують E_A -рецептори, недоцільно. За цих умов переважно розширюються судини, з яких формуються артеріовенозні шунти, виглядаючи як павукоподібні гемангіоми на плеврі [5, 9, 12, 17, 22]. У багатьох досліджах збільшення у плазмі E-1 корелює зі збільшенням активності легеневої NO-синтази, ступенем внутрішньолегеневої вазодилатації та вираженістю порушень газообміну [6], що аналогічно із нашими результатами.

Вивчаючи вплив вазоактивних речовин на виникнення та наростання важкості ГПС, ми помітили і прямо пропорційне достовірне ($r = 0,4$; $p < 0,001$) зростання величини ТНФ α . Його значення у хворих на ЦП з ГПС I ступеня було нижчим ($7,7 \pm 1,9$ пг/мл) порівняно зі значеннями у хворих із II ($20,0 \pm 9,1$ пг/мл) і III ($53,9 \pm 15,9$ пг/мл; $p < 0,01$) ступенями, зі статистично значимою різницею між показниками у двох останніх групах ($p < 0,05$). Роль ТНФ α у виникненні ГПС вивчали вчені різних країн. Деякі дослідники, аналізуючи особливості ангіогенезу в таких хворих, спостерігали значне скупчення макрофагів у альвеолярному просторі й потовщення стінок альвеол, асоційоване з розширеними судинами та збільшенням кількості кровоносних капілярів, що також може бути зумовлене впливом ТНФ α або гіпоксично-індукованим збільшенням експресії індукцибельної NO-синтази та гемоксигенази, які продукують NO і оксид вуглецю, головним чином у макрофагах [6, 14].

Підтвердженням цього зв'язку є покращення легеневої оксигенації у пацієнтів із ГПС після антибіотикотерапії [20] та вживання пентоксифіліну – неспецифічного інгібітора фосфодіестерази, що блокує ефекти, спричинені дією ТНФ α [21]. Патогенетично обґрунтованим вважаємо призначення ДГ пентоксифіліну за схемою: пацієнтам із ГПС I ступеня по 1 табл. (100,0 мг) двічі на день, із II ступенем – 0,05% розчин пентоксифіліну – 100,0 мл внутрішньовенно раз на день, із III ступенем – 0,05% розчин пентоксифіліну – 200,0 мл внутрішньовенно раз на день із переходом на пероральне вживання пентоксифіліну по 1 табл. (100,0 мг) двічі на день.

Між рівнем реніну й альдостерону, що характеризують стан ренін-альдостеронової системи, та важкістю ГПС виявлено прямий кореляційний зв'язок

середньої сили ($r = 0,5$; $p < 0,001$). У хворих із ГПС III ступеня величина реніну була вищою ($347,2 \pm 45,8$ нг/мл), ніж у хворих із II ($182,5 \pm 27,4$ нг/мл) і I ($55,0 \pm 21,8$ нг/мл) ступенями, зі статистично підтвердженою достовірністю між показниками у групах ($p < 0,001$). Рівень альдостерону у хворих із ГПС III ступеня становив $812,3 \pm 81,8$ нг/мл, що достовірно вище, ніж у хворих із I ($176,1 \pm 34,9$ нг/мл; $p < 0,001$) і II ($371,9 \pm 41,9$ нг/мл; $p < 0,01$) ступенями, з достовірною різницею між двома останніми показниками ($p < 0,001$).

Гіпотезу виникнення ГПС внаслідок впливу ангіотензину (АТ) II, суть якої полягала у виявленні патологічної реактивності судин до його впливу (зменшення вазоконстрикторного ефекту) з одночасним підвищенням рівня NO, застосовували й інші дослідники [6]. Адаже порушення системного кровообігу у хворих на ЦП зі зниженням артеріального тиску та зменшенням об'єму циркулюючої крові, а також компенсаторне посилення впливу симпатoadреналової системи, зменшення вмісту йонів натрію призводить до активації ренін-альдостеронової системи. Ренін вважається основним ферментом, за участю якого відбувається низка важливих реакцій – перетворення ангіотензиногену, який синтезується у печінці, на АТ I, далі ангіотензинперетворювальний фермент перетворює його на активний судинний чинник – АТ II, дія якого опосередкована через два підтипи рецепторів. Активація АТ₁-рецепторів зумовлює вазоконстрикцію, стимуляцію секреції альдостерону, а АТ₂-рецепторів – вазодилатацію. Отримані результати дають змогу обґрунтувати використання ЛЗ, які блокують рецептори до АТ II (вальсартан – 40,0 мг), конкурентного антагоніста альдостерону (спіронолактон – від 25,0 до 100,0 мг двічі на добу залежно від важкості ГПС) та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл – 5,0 мг).

Вивчення варіабельності частоти серцевих скорочень (ЧСС), показників часового та спектрального аналізу методом реєстрації ВСР під час запису до та після навантаження дозволило діагностувати порушення стану ВНС у хворих на ЦП з синтропічним ураженням легень і довести переважання впливу симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним у хворих з ГПС I ступеня з прямо пропорційним зростанням нейрогуморальних впливів відповідно до його важкості, що є однією з патогенетичних ланок виникнення уражень легень унаслідок порушення регуляції судинного тону та балансу гуморальних факторів.

Так, ЧСС достовірно збільшувалася зі зростанням ступеня важкості ГПС під час запису ВСР до ($r = 0,4$; $p < 0,001$) та після ($r = 0,2$; $p < 0,05$) навантаження, що свідчить про переважання впливу симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним із декомпенсацією захворювання. Різниця між значеннями коефіцієнта варіації, за яким ми оцінювали баланс між симпатичними, парасимпатичними та нейрогуморальними впливами на організм, у групах була статистично достовірною ($p < 0,001$) з нижчим значенням у хворих із ГПС III ступеня ($1,5 \pm 0,1$ %) порівняно з хворими із II

($2,7 \pm 0,1$ %) і I ($3,8 \pm 0,2$ %) ступенями. Під час навантаження його значення також було достовірно ($p < 0,001$) нижчим у хворих із III ступенем ГПС ($2,3 \pm 0,3$ %), ніж у хворих із II ($3,4 \pm 0,2$ %; $p < 0,001$) і I ($5,1 \pm 0,5$ %; $p < 0,01$) ступенями. Кореляційний зв'язок між важкістю ураження легень та вказаним показником – зворотний, слабкої сили ($r = -0,3$; $p < 0,05$). За результатами вивчення коефіцієнта варіації, з наростанням важкості ГПС у хворих на ЦП він значно зменшується, що є ознакою переходу організму на найнижчий, місцевий рівень регуляції. Це й підтверджено вивченням наступного спектрального показника.

Під час запису до навантаження показник дуже низькочастотних коливань був найвищим у хворих із III ступенем ГПС ($73,2 \pm 2,0$ %) порівняно з хворими із I ($52,4 \pm 1,8$ %; $p < 0,001$) і II ($58,0 \pm 1,2$ %; $p < 0,01$) ступенями з тенденцією до збільшення зі зростанням важкості патологічного процесу в легенях ($r = 0,4$; $p < 0,001$). Його значення під час запису ВСР із навантаженням у хворих із I ступенем ГПС було нижчим ($p < 0,001$), ніж у хворих із II і III ступенями ($r = 0,2$; $p < 0,05$). Це свідчить про зменшення ролі центральних механізмів ВНС з переходом на найнижчий – гуморально-метаболический рівень регуляції організму, коли судини починають реагувати на вплив місцевих вазоконстрикторів і вазодилаторів, що їх синтезує ендотелій. Ці результати обґрунтовують доцільність застосування β -блокатора (карведілол – 3,125 мг раз на добу) для корекції портальної гіпертензії лише у хворих із ГПС I ступеня.

Призначення модифікованого лікувального комплексу передбачало врахування результатів дослідження патогенетичних механізмів виникнення ЦП та ГПС залежно від його важкості. На основі цього обґрунтовано доцільність використання ЛЗ, які зменшують внутрішньопечінковий опір судин та неоангіогенез, портальний венозний приплив крові та формування портосистемних колатералей, а також корекцію метаболічного ацидозу, адже, як уже відомо, його наслідком є зниження здатності гемоглобіну зв'язувати й переносити кисень, а також зниження чутливості рецепторів судин до впливу катехоламінів, що супроводжується вазодилатацією судин мікроциркуляторного русла легень, спричиняючи посилення дихальних розладів.

Зокрема, у хворих із I ступенем важкості ГПС, окрім дезінтоксикаційних, сечогінних і гепатопротекторних ЛЗ, застосовували електролітний комбінований ізотонічний розчин (натрій, калій, магній, кальцій, хлорид, ацетат, малат) – 500,0 мл внутрішньовенно раз на день, пентоксифілін – по 1 табл. (100,0 мг) двічі на день, спіронолактон – по 1 табл. (25,0 мг) двічі на день, карведілол – по 1 табл. (3,125 мг) раз на день. Хворим із II ступенем давали 4,0% розчин натрію гідрокарбонату – 100,0 мл внутрішньовенно краплинно раз на день, 0,05% розчин пентоксифіліну – 100,0 мл внутрішньовенно раз на день, валсартан – по 1 табл. (40,0 мг) раз на день, спіронолактон – по 1 капс. (50,0 мг) двічі на день. Хворим із III ступенем

– 4,2% розчин натрію гідрокарбонату – 100,0 мл внутрішньовенно краплинно раз на день, 0,05% розчин пентоксифіліну – 200,0 мл внутрішньовенно раз на день із переходом на пероральне вживання пентоксифіліну по 1 табл. (100,0 мг) двічі на день, еналаприл – по 1 табл. (5,0 мг) раз на день, спіронолактон – по 1 капс. (100,0 мг) двічі на день.

Нижче наведено приклади лікування хворих на ЦП з ГПС за модифікованою нами методикою:

1. К 70.3 «Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології; I стадія: I ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність I ступеня, портальна гіпертензія I ступеня); з ураженнями серцево-судинної системи (синусова тахікардія; серцева недостатність: I ступеня, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, I функціональний клас за NYHA), дихальної системи (гепатопульмональний синдром I ступеня; дихальна недостатність: I ступеня, за рестриктивним типом), кістково-суглобової системи (остеопенія), системи травлення (варикозно розширені вени стравоходу I ступеня, цирозна гастропатія I ступеня, недостатність травлення I ступеня); повільний, монотонний перебіг з позитивною динамікою; функціональний клас цирозного хворого I».

Лікування. 1. Режим: палатний. 2. Дієта: у межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером, повна відмова від уживання спиртних напоїв. 3. Essentiale-N 5,0 ml внутрішньовенно на автогемокрові двічі на день (8⁰⁰ год., 20⁰⁰ год.); Sterofundin ISO 500,0 ml внутрішньовенно раз на день (12⁰⁰ год.); Coriol 3,125 mg по 1 табл. раз на день (8³⁰ год.); Pentoxiphyllinum 100,0 mg по 1 табл. двічі на день (09³⁰ год., 20⁰⁰ год.); Verospiron 25,0 mg по 1 табл. двічі на день (9³⁰ год., 20⁰⁰ год.); Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. раз на день (8⁰⁰ год.); Calcium-D3 Nycomed по 1 табл. раз на день (15⁰⁰ год.), Enterosgel по 1 ст. л. тричі на день (10³⁰ год., 17⁰⁰ год., 22⁰⁰ год.).

2. К 70.3 «Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології; II стадія: II ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність II ступеня, портальна гіпертензія II ступеня); з ураженнями системи травлення (варикозно розширені вени стравоходу II ступеня, ускладнені кровотечею (у 2014 році), цирозна гастропатія II ступеня, недостатність травлення II ступеня), системи кровообігу (синусова тахікардія; набряковий синдром; серцева недостатність: I–II A ступеня, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, II функціональний клас за NYHA), дихальної системи (гепатопульмональний синдром II ступеня; дихальна недостатність: II ступеня, за рестриктивним типом), системи кровотворення (анемія легкого ступеня важкості, коагулопатія), нервової системи (цирозна енцефалопатія I ступеня); повільний, хвилеподібний перебіг із негативною динамікою; функціональний клас цирозного хворого II».

Лікування. 1. Режим: палатний. 2. Дієта: у межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером, повна відмова від уживання спиртних напоїв. 3. Sol. Sodium hydrocarbonate 4,0% 100,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (12⁰⁰ год.); Latren 0,05% 100,0 ml

внутрішньовенно краплинно раз на день (12⁰⁰ год.); Essentiale-N 5,0 ml внутрішньовенно на автогемокрові двічі на день (8⁰⁰ год. та 20⁰⁰ год.); sol. Thiotriazolin 2,5% 2,0 ml внутрішньом'язово двічі на день (8⁰⁰ год., 20⁰⁰ год.); Vasar 40,0 mg по 1 табл. раз на день (8³⁰ год.); Heptral 400,0 mg по 1 табл. двічі на день (9³⁰ год., 20³⁰ год.); Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. двічі на день (8⁰⁰ год., 18³⁰ год.); Verospiron 50,0 mg по 1 капс. двічі на день (9³⁰ год., 21³⁰ год.); Sorbifer Durules по 1 капс. тричі на день (9⁰⁰ год., 14⁰⁰ год., 21⁰⁰ год.); Duphalac по 15,0 ml тричі на день (10⁰⁰ год., 15⁰⁰ год., 19³⁰ год.), Enterosgel по 1 ст. л. тричі на день (11⁰⁰ год., 16⁰⁰ год., 22³⁰ год.).

3. К 74.6 «Цироз печінки: вірусної етіології (anti HCV +, HCV-RNA+, генотип 1b); III стадія: II ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність II ступеня, портальна гіпертензія III ступеня); з ураженнями травної системи [варикозно розширені вени стравоходу III ступеня, цирозна гастропатія II–III ступеня, недостатність травлення II ступеня], системи кровообігу (набряково-асцитичний синдром; синусова тахікардія; артеріальна гіпотензія; серцева недостатність: ПА ступеня, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, II функціональний клас за NYHA), дихальної системи (гепатопульмональний синдром III ступеня; дихальна недостатність: II–III ступеня, за рестриктивним типом), центральної нервової системи (печінкова енцефалопатія II ступеня), системи кровотворення (коагулопатія, анемія середнього ступеня важкості); швидкий, хвилеподібний перебіг із негативною динамікою; функціональний клас цирозного хворого III».

Лікування. 1. Режим: ліжковий. 2. Дієта: в межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером, із обмеженою кількістю білка (0,5 г/кг маси тіла) та солі. 3. Sol. NaCl 0,9% 200,0 ml + Нера-merz 20,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (11⁰⁰ год.); Heptral 400,0 mg 5,0 ml внутрішньовенно раз на день (9⁰⁰ год.); sol. Albumin 20,0% 100,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (13⁰⁰ год.); sol. Sodium hydrocarbonate 4,2% 100,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (12⁰⁰ год.); Latren 0,05% 200,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (12⁰⁰ год.); sol. Furosemid 1,0% 4,0 ml внутрішньовенно струминно раз на день (11⁰⁰ год.); Ferrum Lek 2,0 ml внутрішньом'язово раз на день (20⁰⁰ год.); Ursosalk 250,0 mg по 2 капс. раз на день (20⁰⁰ год.); Enalapril 5,0 mg по 1 табл. раз на день (8³⁰ год.); Pentoxiphyllinum 100,0 mg по 1 табл. двічі на день (9³⁰ год., 21⁰⁰ год.); Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. двічі на день (8⁰⁰ год., 18⁰⁰ год.); Verospiron 100,0 mg по 1 капс. двічі на день (9³⁰ год., 21³⁰ год.); Duphalac по 30,0 ml тричі на день (10⁰⁰ год., 15⁰⁰ год., 19⁰⁰ год.), Enterosgel по 1 ст. л. тричі на день (11⁰⁰ год., 16⁰⁰ год., 22³⁰ год.).

Оцінюючи результати лікування ДГ та КГ, ми з'ясували їх залежність від ступенів важкості ГПС та порівняли між собою з метою визначити ефективність лікування (табл. 1, рис. 1).

Порівняння ефективності лікування у хворих дослідної та контрольної груп залежно від ступенів важкості гепатопульмонального синдрому

№ з/п	Стан хворих на ЦП з ГПС після лікування	Ступені важкості ГПС (ДГ)						Ступені важкості ГПС (КГ)						Достовірність, <i>p</i>		
		I, <i>n</i> = 15; %		II, <i>n</i> = 25; %		III, <i>n</i> = 13; %		I, <i>n</i> = 13; %		II, <i>n</i> = 19; %		III, <i>n</i> = 8; %		ДГ _I vs КГ _I	ДГ _{II} vs КГ _{II}	ДГ _{III} vs КГ _{III}
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
1	Відмінний	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-	-
2	Добрий	13	86,7	19	76,0	2	15,4	7	53,8	9	47,4	0	0,0	<0,05	<0,05	-
3	Задовільний	2	13,3	6	24,0	9	69,2	6	46,2	9	47,4	2	25,0	<0,05	<0,05	<0,05
4	Поганий	0	0,0	0	0,0	2	15,4	0	0,0	1	5,2	5	62,5	-	-	<0,05
5	Дуже поганий	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	12,5	-	-	-

Як бачимо з табл. 1 і рис. 1, відмінного результату лікування не досягнуто у жодного хворого. Добрий результат частіше отримували у хворих, яких лікували за модифікованою нами методикою: у хворих із ГПС I ступеня (86,7 % проти 53,8 %; $p < 0,05$), II ступеня (76,0 % проти 47,4 %; $p < 0,05$), III ступеня (15,4 % проти 0,0 %). Задовільний результат лікування у них фіксували рідше – групи з ГПС I (13,3 % проти 46,2 %; $p < 0,05$) і II ступенів ГПС (24,0 % проти 47,4 %; $p < 0,05$). У хворих ДГ з ГПС III ступеня задовільний результат лікування спостерігався частіше, ніж у КГ (69,2 % проти 25,0 %; $p < 0,05$), що зумовлено збільшенням кількості поганих (62,5 % проти 15,4 %; $p < 0,05$) та дуже поганих (12,5 % проти 0,0 %) результатів лікування у групі, хворих якої лікували за загальноприйнятою методикою.

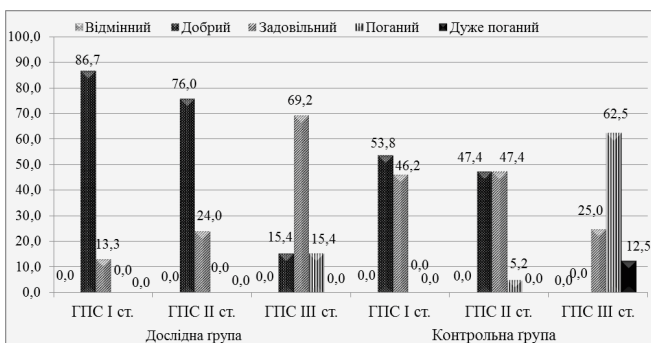


Рис. 1. Порівняння ефективності лікування хворих на цироз печінки з гепатопульмональним синдромом різних ступенів важкості у дослідній та контрольній групах.

Отже, як модифікована нами методика лікування з урахуванням досліджених патогенетичних механізмів ЦП та ГПС, а також його важкості, так і загальноприйнята дають позитивний результат, проте за якісними показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому алгоритму. Так, добрий результат лікування достовірно ($p < 0,05$) частіше фіксували серед хворих ДГ з усіма ступенями важкості ГПС, з перевагою у хворих із I і II ступенями. Проте з наростанням важкості ураження легень серед цих хворих зростає і частота задовільного результату лікування, який переважає у хворих із ГПС III ступеня. У КГ добрий і задовіль-

ний результат лікування з майже однаковою частотою отримали серед хворих із ГПС I і II ступенів важкості, а у осіб із III ступенем переважали погані результати, що свідчить про ефективність модифікованого алгоритму лікування. Отже, модифікована схема лікування була ефективною у 96,2 % хворих на ЦП з ГПС, а загальноприйнята – у 82,5 %. Використання патогенетично обґрунтованих ЛЗ залежно від важкості ГПС дало змогу підвищити ефективність лікування на 13,7 %, що свідчить про його перевагу.

Досліджуючи ЯЖ цієї категорії хворих, ми здійснили статистичне опрацювання заповнених ними до початку та після лікування анкет-опитувальників MOS SF-36 із порівнянням результатів у групах (табл. 2, рис. 2, 3).

Після лікування показник фізичної активності покращився у хворих ДГ до $23,4 \pm 0,2$ бала, що достовірно вище порівняно з результатом до лікування ($16,7 \pm 0,7$; $p < 0,001$) та значенням у КГ ($18,6 \pm 0,6$), з тим, що у хворих КГ він статистично достовірно не змінився. У двох групах через місяць після лікування фізичні проблеми відігравали певну роль у обмеженні їх життєдіяльності, хоча у хворих ДГ стан покращився порівняно з КГ ($p < 0,05$). Хворі, які отримували модифіковане лікування, підтверджували достовірне ($3,6 \pm 0,4$ бала; $p < 0,01$) послаблення болю порівняно з тим, що був до початку лікування ($7,4 \pm 0,6$ бала). Хворі КГ не зауважили значного покращення ($5,2 \pm 0,5$ бала).

Суб'єктивне оцінювання респондентами своєї життєздатності показало деяке покращення у хворих ДГ ($p < 0,05$), проте всі хворі зазначали, що їхні фізичні та емоційні проблеми заважають соціальним контактам, обмежують взаємовідносини з оточенням, тобто показник соціальної активності до та після лікування у хворих обох груп не змінився. Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності хворі ДГ до лікування оцінили в $3,2 \pm 0,1$ бала, що достовірно нижче, ніж після лікування ($4,0 \pm 0,2$ бала; $p < 0,05$), у хворих КГ ($3,3 \pm 0,1$; $p < 0,01$) змін майже не відбулося. Це ж стосувалося і психічного здоров'я: у хворих КГ позитивних змін не зафіксовано, а в ДГ вказаний показник до лікування становив $15,9 \pm 1,2$ бала, після лікування – $19,7 \pm 0,3$ бала, що статистично достовірно відмінне ($p < 0,01$) у групі та порівняно з результатом КГ ($17,9 \pm 0,8$ бала).

Результати оцінювання стану здоров'я за результатами опитувальника MOS SF-36 у хворих дослідної і контрольної груп до та після лікування

№ з/п	Показники	До лікування		Після лікування		Достовірність, <i>p</i>		
		ДГ; <i>n</i> = 53	КГ; <i>n</i> = 40	ДГ; <i>n</i> = 53	КГ; <i>n</i> = 40	ДГ	КГ	ДГ vs КГ
1	Фізична активність	16,7 ± 0,7	16,9 ± 0,8	23,4 ± 0,2	18,6 ± 0,6	<0,001	>0,05	<0,001
2	Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	4,3 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,3 ± 0,1	>0,05	>0,05	<0,05
3	Біль	7,4 ± 0,6	7,4 ± 0,6	3,6 ± 0,4	5,2 ± 0,5	<0,01	>0,05	<0,01
4	Життєздатність	15,4 ± 0,7	15,5 ± 0,6	13,6 ± 0,4	15,8 ± 0,5	<0,05	>0,05	<0,01
5	Соціальна активність	5,7 ± 0,1	5,7 ± 0,2	5,7 ± 0,2	5,6 ± 0,1	>0,05	>0,05	>0,05
6	Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,1	4,0 ± 0,2	3,3 ± 0,1	<0,05	>0,05	<0,01
7	Психічне здоров'я	15,9 ± 1,2	16,1 ± 1,2	19,7 ± 0,3	17,9 ± 0,8	<0,01	>0,05	<0,05
8	Загальне здоров'я	18,4 ± 0,2	18,3 ± 0,2	17,2 ± 0,4	18,2 ± 0,2	<0,01	>0,05	<0,05
9	Здоров'я у порівнянні з тим, що було рік тому	4,6 ± 0,1	4,5 ± 0,1	3,6 ± 0,2	4,7 ± 0,1	>0,05	>0,05	<0,001
Узагальнені показники								
10	Фізичний статус	37,9 ± 1,8	37,2 ± 1,7	46,4 ± 1,3	38,6 ± 1,6	<0,01	>0,05	<0,001
11	Психічний статус	38,4 ± 0,3	38,1 ± 0,3	43,1 ± 0,2	38,1 ± 0,3	<0,05	>0,05	<0,001

Хворі ДГ після лікування також підтвердили достовірне ($p < 0,01$) покращення загального здоров'я ($17,2 \pm 0,4$ бала), чого не зауважили хворі КГ. Однак хворі обох груп оцінили стан здоров'я до та після лікування порівняно з тим, що було рік тому – без достовірних змін. Показник фізичного статусу у хворих ДГ до лікування становив $37,9 \pm 1,8$ бала, після лікування – $46,4 \pm 1,3$ бала, що статистично достовірно відмінне ($p < 0,01$) у групі та порівняно з результатом КГ після лікування ($36,8 \pm 1,6$ бала), у яких не було достовірної різниці. На $43,1 \pm 0,2$ бала хворі ДГ оцінили свій психічний статус після лікування, що достовірно ($p < 0,05$) краще, ніж до лікування ($38,4 \pm 0,3$ бала) та порівняно з результатами КГ ($38,1 \pm 0,3$; $p < 0,001$). Хворі КГ не відзначили будь-яких змін психічного статусу після лікування.



Рис. 2. Оцінка стану здоров'я за результатами анкетування опитувальника MOS SF-36 у хворих дослідної групи до та після лікування.

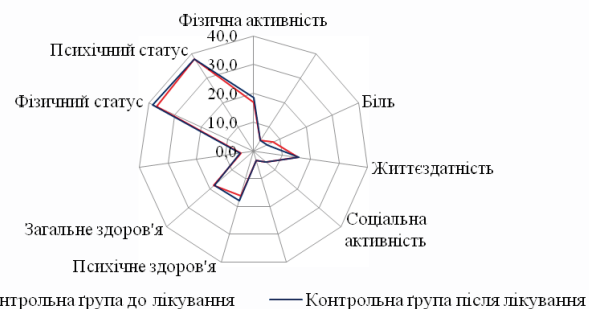


Рис. 3. Оцінка стану здоров'я за результатами анкетування опитувальника MOS SF-36 у хворих контрольної групи до та після лікування.

Оцінювання ЯЖ хворих на ЦП з ГПС із використанням анкетування опитувальника MOS SF-36 показало, що покращення стану підтвердили хворі обох груп, проте лише у ДГ спостерігався достовірно ($p < 0,05$) вираженіший позитивний ефект. Це свідчить про достовірне ($p < 0,05$) покращення показників фізичної активності, життєздатності, психічного та загального здоров'я, послаблення болю, а також зменшення ролі емоційного стресу в обмеженні життєдіяльності, наслідком чого стало покращення фізичного й психічного статусу у пацієнтів ДГ, та відображає ефективність модифікованого лікування.

Висновки. У результаті дослідження показників кислотно-основної рівноваги (парціальний тиск вуглекислого газу, бікарбонат, стандартний бікарбонат,

надлишок основ у крові та в позаклітинній рідині), рівнів деяких ендотеліязалежних вазоактивних речовин (циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1), прозапального туморнекротизувального фактора α , показників ренін-альдостеронової системи (ренін, альдостерон), стану вегетативної нервової системи та їх залежності від важкості гепатопульмонального синдрому, обґрунтовано доцільність включення у лікувальний комплекс пацієнтам із I ступенем гепатопульмонального синдрому, окрім дезінтоксикаційних, сечогінних і гепатопротекторних лікарських засобів електролітного комбінованого ізотонічного розчину (натрій, калій, магній, кальцій, хлорид, ацетат, малат) – 500,0 мл внутрішньовенно раз на день, пентоксифіліну – по 1 табл. (100,0 мг) двічі на день, спіронолактону – по 1 табл. (25,0 мг) двічі на день, карведілолу – по 1 табл. (3,125 мг) раз на день; із II ступенем – 4,0% розчину натрію гідрокарбонату – 100,0 мл внутрішньовенно краплинно раз на день, 0,05% розчину пентоксифіліну – 100,0 мл внутріш-

ньовенно раз на день, валсартану – по 1 табл. (40,0 мг) раз на день, спіронолактону – по 1 капс. (50,0 мг) двічі на день; із III ступенем – 4,2% розчину натрію гідрокарбонату – 100,0 мл внутрішньовенно краплинно раз на день, 0,05% розчину пентоксифіліну – 200,0 мл внутрішньовенно раз на день із переходом на пероральне вживання пентоксифіліну по 1 табл. (100,0 мг) двічі на день, еналаприлу – по 1 табл. (5,0 мг) раз на день, спіронолактону – по 1 капс. (100,0 мг) двічі на день. Призначення модифікованого патогенетично обґрунтованого лікувального комплексу хворим на цироз печінки з урахуванням ступенів важкості гепатопульмонального синдрому дало змогу підвищити ефективність лікування на 13,7 % й покращити показники фізичної активності, життєздатності, психічного та загального здоров'я, зменшити відчуття болю, а також роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності, а отже, покращити фізичний і психічний статус пацієнтів.

Список літератури

1. Абдуллаев С. М. Гепатопульмональний синдром / С. М. Абдуллаев // Клиническая гепатология. – 2007. – № 2. – С. 43–46 (Abdullaev S. Hepatopulmonary syndrome / S. Abdullaev // Clinical Hepatology. – 2007. – N 2. – P. 43–46).
2. Абрагамович М. О. Цироз печінки: характеристика соматичних поліорганичних уражень і принципи диференційованого лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Абрагамович М. О. – Львів, 2013. – 43 с. (Abrahamovych M. O. Liver Cirrhosis: multiple organ lesions characteristics and differentiated treatment principles : autoref. dis. acquis. degree dr. med. Sciences : specialty. 14.01.02 "Internal Medicine" / Abrahamovych M. O. – Lviv, 2013. – 43 p.).
3. Авторське право на твір. «Класифікація цирозу печінки» / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко [та ін.] // Державна служба інтелектуальної власності України. – 2013. – С. 5 (Copyright in a Work. "Classification of Liver Cirrhosis" / O. O. Abrahamovych, M. O. Abrahamovych, M. R. Ferko [et al.] // State Intellectual Property Service of Ukraine. – 2013. – P. 5).
4. Гастроентерология / за ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К. : Друкар, 2007. – 720 с. (Gastroenterology / ed. N. Kharchenko, J. Babak. – K., 2007. – 720 p.).
5. Гепатопульмональний синдром / С. В. Курсов, К. Г. Михневич, Н. В. Лизогуб [та ін.] // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 5. – С. 35–39 (Hepatopulmonary syndrome / S. Cursov, C. Myhnevych, N. Lyzogub [et al.] // Emerg. Medicine. – 2009. – N 5. – P. 35–39).
6. 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).
7. 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).
8. Чепелевська Л. А. Особливості смертності населення України від окремих хвороб органів травлення / Л. А. Чепелевська, А. А. Крапівіна // Україна. Здоров'я нації. – 2013. – № 1. – С. 54–58 (Czepelewska L. Features of the mortality of the inhabitants of Ukraine on certain digestive diseases / L. Czepelewska, A. Krapivina // Ukraine. Health of the Nation. – 2013. – N 1. – P. 54–58).
9. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome / M. R. Arguedas, B. V. Drake, A. Kapoor, M. B. Fallon // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 328–333.
10. Dinh-Xuan A. T. The Hepatopulmonary syndrome : No way out? / A. T. Dinh-Xuan, R. Nacije // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 661–662.
11. Effect on dyspnoea and hypoxemia of inhaled NG-nitro-Larginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome / L. Brussino, C. Bucca, M. Morello [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 43–44.
12. Fallon Michael B. MD Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease / Michael B. Fallon // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 138–142.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome / P. Schenk, C. Madl, S. Rezaie-Majd [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 133. – P. 701–706.
17. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis / S. Moller, A. Krag, J. H. Henriksen, F. Bendtsen // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – N 42. – С. 419–427.
18. 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.
19. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka, P. Herve, M. B. Fallon // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 861–880.
20. 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.
21. Zhang J. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome / J. Zhang, Y. Ling, L. Tang // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 949–955.
22. 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 18 лютого 2017 р.

Модифіковане комплексне лікування хворих на цирроз печінки з гепатопульмональним синдромом різних ступенів важкості: патогенетичне обґрунтування та ефективність

М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко

Результати дослідження деяких патогенетичних механізмів виникнення та наростання важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цирроз печінки показали, що показники кислотно-основної рівноваги (парціальний тиск вуглекислого газу, бікарбонат, стандартний бікарбонат, надлишок основ у крові та в позаклітинній рідині) достовірно ($p < 0,05$) зменшувалися з наростанням важкості ураження легень, а рівні циклічного гуанозинмонофосфату, ендотеліну-1, прозапального туморнекротизувального фактора α , показників ренін-альдостеронової системи (ренін, альдостерон) прямо пропорційно залежали від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому. Це дало змогу обґрунтувати доцільність застосування таких груп лікарських засобів: буферні розчини, β -блокатор (карведілол), антагоніст рецепторів до ангіотензину II (вальсартан), інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл), інгібітор фосфодіестерази (пентоксифілін), конкурентного антагоніста альдостерону (спіронолактон).

Ключові слова: цирроз печінки, гепатопульмональний синдром, вазоактивні гуморально-метаболічні чинники, вегетативна нервова система, якість життя.

Modified Complex Treatment of the Cirrhotic Patients with the Hepatopulmonary Syndrome of the Different Severity Degrees: Pathogenetic Reasoning and Efficiency

M. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Tolopko, M. Ferko

Introduction. Engaging of the different organs and systems into the pathological process, including the organs of the respiratory system, interpreted as syntropic co- and polymorbid lesions, including the most common - hepatopulmonary syndrome (HPS), in many cases determines the severity of the general condition of the cirrhotic patients, leads to a significant reduction of their life quality, disability, has a decisive prognostic value at all the stages of the treatment and is the leading cause of the death of the hepatological patients.

Taking into the account the poor prognosis and high mortality (41.0 %) of the patients with the HPS, it is required the constant monitoring and paying the special attention of the physicians to such patients and also prescribing the adequate pathogenesis-based drugs to optimize the treatment.

The **aim** of our study was to modify the treatment of the cirrhotic patients with the hepatopulmonary syndrome of different severity degrees on the base of clarifying the characteristics of their pathogenesis and to evaluate its effectiveness.

Materials and methods. Into the study in randomized manner with the preliminary stratification by the presence of the HPS were involved 93 patients [26 women (28.0 %) and 67 men (72.0 %); aged 27 to 67 years, who were treated in Lviv Regional Hepatological Center during 2012-2015.

To elucidate the pathogenesis of the HPS for appointing the most effective pathogenetically reasonable treatment, we have determined the content of some vasoactive humoral and metabolic factors, namely the endothelium-dependent (cyclic guanosine monophosphate (cGMP), endothelin-1 (E-1)), tumor necrotizing factor α (TNF α) and the indices of the renin-aldosterone system (renin, aldosterone) in the blood plasma of the patients by ELISA. Also there were examined the gas composition of the venous blood and the acid-base balance (ABB) state. To determine the effect of the mediators of the autonomic nervous system (ANS) on the vascular tone, we have assessed its state by the registration of the heart rate variability (HRV).

After the treatment clinically and laboratory indices and life quality of the patients of the experimental group (EG) who were treated by the modified by us technique and of the control group (CG), where the patients received the standard treatment were evaluated.

Results. During the study of some pathogenetic mechanisms of the HPS it was found the inverse correlative connection between the values of carbon dioxide partial pressure, bicarbonate, standard bicarbonate, bases excess in the blood and in the extracellular fluid and the severity of the HPS, which was manifested by the progressive metabolic acidosis that required the medical correction.

With the growth of the severity of the respiratory lesions the levels of cGMP, E-1, TNF α , renin and aldosterone in the blood plasma of the cirrhotic patients were significantly ($p < 0.05$) increased, which made them to be the criteria to justify the appointment of the pathogenetic treatment.

During the diagnosis of the ANS state in the cirrhotic patients with the syntropic respiratory lesions using HRV registration we proved the overwhelming influence of the sympathetic part over the parasympathetic in the patients with the I degree HPS with the directly proportional increase of the neurohormonal effects according to its severity.

The modified by us method of the treatment of the patients considering the investigated pathogenic mechanisms of the liver cirrhosis and the HPS, its severity, as well as the conventional one, gave the positive result, but by its quality parameters the conventional medical complex significantly yielded comparing to the modified by us algorithm.

Statistical analysis of the questionnaires MOS SF-36 before and after the treatment indicated a significant ($p < 0.05$) improvement of the physical activity, vitality, mental and general health, reducing of the pain and the role of the emotional stress in disability, resulting into the improvement of the physical and mental status of the patients treated by the modified by us technique and shows its effectiveness.

Conclusions. Investigations of the indices of ABB (carbon dioxide partial pressure, levels of bicarbonate, standard bicarbonate, bases excess in the blood and in the extracellular fluid) the endothelium-dependent (cGMP, E-1), TNF α and the indices of the renin-aldosterone system (renin, aldosterone), the state of the ANS and their dependence on the severity of the HPS substantiated the advisability of including into the medical complex of the patients with the I degree HPS in addition to the detoxification, diuretic and hepatoprotective treatment the electrolyte combined isotonic solution (sodium, potassium, magnesium, calcium chloride, acetate, malate) - 500.0 ml intravenously once a day, pentoxifylline - 1 tablet (100.0 mg) twice daily, spironolactone - 1 tablet (25.0 mg) twice daily, carvedilol - 1 tablet (3,125 mg) once a day; with the II degree HPS - 4.0% sodium bicarbonate - 100.0 ml intravenously once a day, sol. Pentoxifyllini 0.05% - 100.0 ml intravenously once daily, valsartan - 1 tablet (40.0 mg) once daily, spironolactone - 1 caps. (50.0 mg) twice a day; with the III degree HPS - 4.2% sodium bicarbonate - 100.0 ml intravenously once a day, sol. Pentoxifyllini 0.05% - 200.0 ml intravenously once a day with the transition to oral use - 1 tablet (100.0 mg) of pentoxifylline twice daily, enalapril - 1 tablet (5.0 mg) once daily, spironolactone - 1 caps. (100.0 mg) twice a day. Using the modified pathogenetic reasonable treatment in the cirrhotic patients taking into account the severity of the HPS allowed us to increase its efficiency by 13.7 % and to improve the physical activity, vitality, mental and general health, reduce pain and the role of the emotional problems in disability, leading to the improvement of physical and mental status of the patients.

Keywords: liver cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, humoral and metabolic vasoactive factors, autonomic nervous system, quality of life.