

**М. Р. Ферко**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Лікування хворих на цироз печінки з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень: модифікований алгоритм, його ефективність

Актуальність. Поширення цирозу печінки (ЦП) та смертність від нього дуже різняться і мають тенденцію до збільшення. За останніх 10 років у розвинених країнах частота цирозів зросла на 10,0–15,0 %. Інформація щодо смертності внаслідок ЦП також неоднозначна – від 8 до 80 на 100 тис. населення. Достовірних відомостей щодо поширення цього захворювання в Україні ми не маємо [4, 5]. Проте, знаючи рівень споживання алкоголю і поширеність вірусних гепатитів, можна припустити, що в Україні частота цирозів наближається до верхньої межі або перейшла її [4, 5, 19].

Сьогодні ЦП розглядають як хронічне дифузне з наростанням важкості захворювання печінки, що виявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації і фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів із виникненням печінкової недостатності та портальної гіпертензії (ПГ) [12] – ключового патогенетичного чинника [2, 4, 40].

Відомо, що ЦП не обмежується лише гепатобілярною системою, а поширюється й на інші органи та системи [2, 5, 16]. Це дає змогу розглядати його як цирозну хворобу всього організму [1] із втягненням у патологічний процес різних органів і систем людського організму, трактованих як синтропічні коморбідні ураження, що здебільшого стають причиною тимчасового, а надалі – стійкого порушення працездатності, інвалідизації, часто – смерті [1, 2, 10, 13].

Сьогодні передчасно вважати, що проблему лікування хворих на ЦП розв'язано, позаяк у його основу покладено використання лише лікарських засобів, спрямованих на корекцію функціонального стану

печінки та ПГ (базове лікування), поєднане також за потребою із симптоматичним лікуванням. Так, усім хворим на ЦП режим призначається залежно від важкості їх стану. Дієта – у межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером або визначається ураженням інших органів та систем у межах 15 столів з п'яти – шестиразовим харчуванням із енергетичною цінністю не менше 2000 ккал/добу, вмістом білків 1,0–1,5 г/кг маси пацієнта й достатньою кількістю вітамінів групи В, фолевої кислоти, магнію, ліпотропних інгредієнтів.

Із метою корекції функціонального стану печінки, зокрема, мінімізації цитолізу гепатоцитів, до лікувального комплексу додаються фосфоліпідні ліпосомальні лікарські засоби («Есенціале Н»). Низкою багатоцентрових рандомізованих досліджень [6, 18] підтверджено їх позитивний вплив на клітини печінки (нормалізація структур і органел, зменшення жирової дистрофії та некрозу гепатоцитів, посилення регенерації клітин і зменшення фіброгенезу). Для гальмування цитолізу призначають також гепатопротектори, що містять амінокислоти та їх похідні, зокрема «Аденометіонін», який бере участь у більшості біохімічних реакцій: як донор метильної групи – у біосинтезі фосфоліпідів біліпідного шару гепатоцитів (трансметилювання), кон'югуванні жовчєвих кислот, виведенні з організму ксенобіотиків, відновлення основних біохімічних процесів у печінці, синтезі фізіологічних амінокислот (цистеїну, таурину, глутатіону тощо), а отже, й білків, зокрема, гормонів кори надниркових залоз, нейромедіаторів і факторів згортання крові. Він здатний легко проникати крізь енцефалічний бар'єр і виявляти стабілізуювальну дію на нейрони, що дає змогу використовувати його для пацієнтів із печінковою енцефалопатією, супутньою

депресією і вторинним абстинентним синдромом [18]. Під час верифікації мезенхімально-запального синдрому застосовані лікарські засоби, що містять природні амінокислоти («Гептрал»), гомеопатичні засоби («Галіум-хеель», «Нукс воміка-гомакорд», «Гепар композитум» [11]; гепатодепресивного синдрому – плазмозамінники («Альбумін»), гепатопротектори («Гепадиф») і вітамінні комплекси («Супрадин»); холестазного синдрому – лікарські засоби жовчевих кислот («Урсохол») [8, 18], природні амінокислоти («Гептрал»), що особливо ефективні у пацієнтів із ЦП алкогольної етіології [6], гомеопатичні засоби («Нукс воміка-гомакорд», «Лімфоміозот Н») [11]; синдрому регенерації та пухлинного росту – скерування пацієнта у спеціалізований онкологічний заклад.

Згідно з рекомендацією Американської асоціації з вивчення хвороб печінки [25], для лікування ПГ хворих на ЦП призначають лікарські засоби, які зменшують внутрішньопечінковий опір судин портального кровоплину, венозний приплив крові та формування портосистемних колатералей. Так, для зменшення внутрішньопечінкового опору судин портального кровоплину застосовують лікарські засоби, які усувають дисбаланс вазоактивних субстанцій, пригнічують активність і міграцію зірчастих клітин печінки, а також внутрішньопечінковий неоангіогенез [41].

Першими з цією метою використовували органічні нітрати («Мононітросид»), як потенційні вазодилататори та донатори NO, з переважним механізмом дії на венозну систему, що, впливаючи на специфічні нітратні рецептори непосмугової м'язової стінки судини, призводять до їх розслаблення [23]. Призначення великих доз лікарських засобів цієї групи призводить до артеріальної гіпотензії унаслідок стимуляції «барорецепторів високого тиску», редукції печінкового судинного опору та розширення портосистемних колатералей. Навпаки, їх малі дози знижують портальний тиск за рахунок зменшення припливу крові до системи ворітної вени, що виникає унаслідок рефлекторної спланхнічної вазоконстрикції у відповідь на венозний застій. Виражений системний гіпотензивний ефект, негативний вплив на функцію нирок у хворих на ЦП (зниження ниркового кровоплину і клубочкової фільтрації, затримання натрію і води), виникнення толерантності до них під час тривалого вживання, а також труднощі підбору оптимального дозування – головні побічні ефекти лікарського засобу, оскільки можуть призвести до поглиблення ПГ та позапечінкових ускладнень [23]. Сьогодні нітрати не рекомендуються як монолікування ПГ, їх використовують лише в деяких випадках у поєднанні з іншими лікарськими засобами, наприклад, неселективними β -адреноблокаторами (НБАБ) [24, 36, 42].

НБАБ, зокрема «Карведілол» та «Пропранолол», є лікарськими засобами вибору в лікуванні ПГ і використовуються найчастіше [36]. З'ясовано, що зниження градієнта портального тиску відбувається за

рахунок зменшення серцевого викиду (блокування β_1 -адренорецепторів), а вазоконстрикція у спланхнічному артеріальному руслі (блокування β_2 -адренорецепторів) зумовлює редукцію портального припливу, сприяючи зниженню кровоплину портосистемними колатераліями і тиску в стравохідних вариксах [42]. Використання «Празозину» – α_1 -адреноблокатора, основним ефектом якого є артеріальна гіпотенія, – з метою зниження портального тиску у хворих на ЦП в сучасній літературі описується у край рідко. Тривале вживання цього препарату, призводить, за спостереженням дослідників [28], до виникнення та/або наростання асцити і набряків. Ефективною вважають лише його комбінацію з НБАБ [42]. «Карведілол» володіє комбінованими властивостями НБАБ та α_1 -адреноблокатора, він у 2–4 рази активніший ніж «Пропранолол» за β -адреноблокуючою дією, але менш активний ніж «Празозин» за α_1 -адреноблокуючою дією.

Отже, «Карведілол» зменшує ступінь важкості ПГ, знижуючи внутрішньопечінковий венозний опір завдяки α_1 -адреноблокуючій активності та зменшенню спланхнічної вазодилатації унаслідок його неселективної β -адреноблокуючої дії. На основі дослідження гемодинаміки у хворих на ЦП можна стверджувати, що зниження градієнта тиску у ворітній вені в групі хворих, які регулярно вживали «Карведілол», на 50,0 % більше, ніж у пацієнтів, які отримували «Пропранолол» [25]. Це підтверджує добрий фармакологічний ефект, зокрема, у пацієнтів зі зниженою чутливістю до β -адреноблокаторів. Порівняно з «Пропранололом», зниження градієнта тиску у ворітній вені, індуковане «Карведілолом», не супроводжується супутнім зменшенням перфузії печінки [24, 28]. До переваг НБАБ у лікуванні ПГ відносять також їх досить низьку вартість [24], а до основних недоліків – зменшення градієнта тиску у ворітній вені не більш ніж на 20,0 % початкових значень, а у віддалений період – зменшення лікувальної дії у 50,0–70,0 % хворих [20]; наявність у близько 15,0 % пацієнтів абсолютних (важка серцева недостатність, обструктивні захворювання легень, атріовентрикулярна блокада другого і третього ступеня тощо) чи відносних (синусова брадикардія, цукровий діабет 1-го типу тощо) критеріїв заборони його призначення; у 14,0 % – побічних ефектів (наприклад, втома, слабкість, задишка), які вимагають зменшення дози чи припинення вживання лікарського засобу, а також системний гіпотензивний ефект, що унеможливує їх використання для хворих на ЦП з вираженою стадією ПГ, оскільки зниження і так початково зниженого артеріального тиску у цих хворих призводить до посилення гіпердинамічного типу циркуляції [25].

Блокатори рецепторів ангіотензину-II («Валсартан») та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту («Каптоприл») здатні знижувати портальний тиск із мінімальними побічними явищами, але тільки у пацієнтів із компенсованою та субкомпенсованою стадіями ПГ. На основі дослідження гемодинаміки

у хворих на ЦП, індукованої ПГ, можна стверджувати, що зниження градієнта тиску у ворітній вені в групі хворих, які регулярно вживали «Валсартан», було на 20,0 % більше, ніж у пацієнтів, що отримували «Каптоприл», але на 18,0 % менше порівняно з «Пропранололом» [17]. Зазначмо, що порівняно з «Пропранололом» зниження градієнта тиску у ворітній вені, індуковане «Валсартаном», не супроводжується супутнім зменшенням перфузії печінки [42]. У хворих на ЦП з вираженою стадією ПГ «Валсартан» і «Каптоприл» призводять до виникнення ниркової недостатності й наростання важкості артеріальної гіпотонії з відповідними негативними наслідками для прогнозу життя [32].

Зменшення ступеня важкості ПГ за рахунок зниження внутрішньопечінкового опору судин портального кровообігу під час моделювання ЦП на тваринах продемонстроване в декількох експериментах індукуванням внутрішньопечінкової продукції NO, зокрема, внаслідок призначення гена-переносника NO-синтази та гепатоспецифічних донаторів NO [34], таких як похідні урсодезоксихолевої кислоти («Урсохол») [8] і «Нітрофлурбіпрофену» – інгібітора циклооксигенази з властивостями донатора NO [21, 38, 39]. Оскільки у хворих на ЦП виникає дефект фосфорилування ендотеліальної NO-синтази внаслідок зменшення активності гена-переносника акотиназ, що супроводжується збільшенням активності NO-синтази, саме тому призначення похідних урсодезоксихолевої кислоти, як гена-переносника NO-синтази, статинів («Симвастатин»), як інгібіторів RhoA / Rho-кінази, призводить до зменшення ступеня важкості ПГ [48]. Доведено, що «Симвастатин» знижує градієнт тиску в ворітній вені після чотиритижневого курсу лікування як у хворих, які вживали β -адреноблокатори, так і у тих, що їх не вживали [33].

Провідна роль у виникненні ендотеліальної дисфункції в осіб з ПГ належить вазоконстриктору ET-1. Застосування комбінованих антагоністів ET-A та ET-B, таких як «Бозентан», і селективного антагоніста ET-A – BQ-123 для лікування ПГ, що виникла у хворих на ЦП, дає змогу стверджувати, що саме вони можуть бути ключовими у лікуванні таких хворих [45]. На користь вказаної концепції свідчать експериментальні дослідження на тваринних моделях ПГ [30, 31, 47], у яких введення в лікувальну схему антагоністів ендотелінових рецепторів супроводжується зниженням портального тиску, але цей феномен асоційований радше зі зниженням внутрішньопечінкового і колатерального опору, ніж зі змінами мезентеріального кровообігу. У світлі наведеного вище доволі контроверсійну думку висловили D. Tripathy зі співавторами [30] на підставі результатів рандомізованого плацебо-контрольованого сліпого клінічного дослідження із залученням антагоністів ET-A та ET-B рецепторів. Вони зазначають, що на ранніх стадіях цирозу ET-1 відіграє важливу роль у підтриманні системної гемодинаміки, не маючи безпосереднього стосунку до порушень печінкового кровообігу [30].

Вагомий внесок у наростання важкості ПГ, насамперед у підтриманні судинного тонуусу печінки у хворих на ЦП, належить також впливу вазоактивної речовини, зокрема тромбоксану A2 – похідному циклооксигенази, який бере участь у внутрішньопечінковій ендотеліальній дисфункції та підсилює вазоконстрикторну відповідь у цирозній печінці. Однак нестероїдні протизапальні лікарські засоби, які пригнічують синтез тромбоксану A2, не дозволено застосовувати хворим на ЦП через високий ризик виникнення печінково-клітинної та ниркової недостатності, ульцерогенного ураження шлунка, а також наростання набряково-асцитного синдрому. У сучасній літературі висловлюються припущення, зроблені на основі експериментальних досліджень індукованої ПГ печінки щурів, що лікарські засоби, які мають властивості селективного донатора NO в печінці та пригнічують тромбоксан A2, зменшують ПГ без негативних наслідків [39].

Констатовано, що з наростанням важкості ПГ у хворих на ЦП виникає гіперчутливість судини черевної порожнини до вазоконстрикторного впливу «гормону щастя» серотоніну, який утворюється в ентерохромафінних клітинах, головним чином кишки. Тому призначення «Ритансерину» для лікування ПГ, який є специфічним і селективним антагоністом S2-рецепторів, позбавлений системного впливу, супроводжується зменшенням градієнта тиску у ворітній вені хворих на ЦП внаслідок зменшення внутрішньопечінкового судинного опору, не викликаючи зміни в системній гемодинаміці, а використання його в комбінації з «Пропранололом», на думку вчених [17], підсилює цей позитивний ефект.

Щоб зменшити внутрішньопечінковий опір судин портального кровообігу, потрібно використовувати лікарські засоби, які пригнічують активність і міграцію зірчастих клітин печінки, а також внутрішньопечінковий неоангіогенез [41]. Першими з цією метою застосували поліненасичені «есенціальні» фосфоліпіди, які володіють здатністю зменшувати жирові зміни печінки, елімінувати вільні радикали, пригнічувати активацію зірчастих клітин печінки та стимулювати їх апоптоз. Саме вони на сучасному етапі виступають лікарськими засобами вибору у зменшенні синусоїдального опору судин портального кровообігу. Результати метаналізу 13 рандомізованих контрольованих досліджень вказують на достовірне підвищення виживання хворих із алкогольною хворобою печінки [25].

Аналіз сучасної літератури [37, 46] підтверджує, що лікарських засобів, які могли б зменшити кількість сполучної тканини в печінці й запобігти її подальшому утворенню, немає. Певні надії покладають на блокатори рецепторів ангіотензину-II та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, оскільки вони через блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і відповідно ангіотензину II, окрім впливу на гладкі м'язи судин та обмін води й електролітів, додатково здатні інгібувати процеси фіброзування в

печінці [46]. Щораз частіше привертає увагу вчених роль прозапальних цитокінів у патогенезі ПГ у хворих на ЦП. Адже важливою ланкою фіброгенезу є активація цитокінів, серед яких особливе місце посідає TNF- α , під впливом якого і відбувається трансформація зірчастих клітин печінки Іто у фібробласти, що продукують переважно колаген третього типу. Саме ця обставина стала підставою для впровадження в клінічну практику лікарських засобів із антицитокіновими. У 2007 р. S. Tugues і G. Fernandez-Varo [26] зауважили, що мультикіназний інгібітор ангіогенезу («Сутент») запобігає виникненню і наростанню важкості ПГ – зв'язуючись із білками плазми крові, проникає у портальну систему, звідки транспортується у фіброзні септи і містки між ворітною та центральною венами (внутрішньопечінкові шунти), де блокує виникнення навколосудинної сполучної тканини, тобто пригнічує внутрішньопечінковий неоангіогенез, який є однією із основних причин внутрішньопечінкової судинної резистентності. На користь цієї концепції свідчать експериментальні дослідження на тваринних моделях ПГ [26]. Однак подальші дослідження довели, що мультикіназний інгібітор ангіогенезу є гепатотоксичним, що унеможливило його використання для хворих із вираженою клінічною стадією ПГ. Відомий антифіброзний лікарський засіб «Колхіцин» і пептидний гормон «Релаксин», здатний посилити деградацію матриксу та зменшити інтерстиціальне відкладення колагену, не застосовуються через високу токсичність [3, 43].

У сучасній літературі подибуємо повідомлення про використання селективних блокаторів канабіноїдних рецепторів СВ-1 («Римонабанта») з метою лікування ПГ у хворих на ЦП, оскільки ендоканабіноїдна система є однією з ключових модуляторів автономної вегетативної нервової та імунної систем. Основний фізіологічний ефект канабіноїдів полягає у регуляції синтезу нейротрансмітерів, за допомогою яких активуються пресинаптичні рецептори СВ-1 та СВ-2. Активація рецепторів СВ-1 у судинах внутрішніх органів призводить до вазодилатації та, можливо, до виникнення і наростання важкості ПГ [27]. На користь цієї концепції свідчать експериментальні дослідження на тваринних моделях ПГ [29], у яких включення у лікувальний комплекс «Римонабанта» зумовлює покращення системної гемодинаміки у щурів із доасцитною стадією ЦП, що супроводжується зменшенням розростання фіброзу печінки та портального тиску в ворітній вені [27, 29].

Оскільки гемодинамічні порушення у декомпенсованій стадії ЦП підтримуються зазвичай збільшеним портальним венозним припливом крові, доцільне лікування, в основі якого лежить призначення лікарських засобів із спланхнічних вазоконстрикторів, а саме, прямих вазоконстрикторів – гормонів задньої частки гіпофіза («Вазопресину») та його синтетичного аналога «Терліпресину»), непрямих вазоконстрикторів – гормонів клітин Лангерганса підшлункової залози («Соматостатину») і його синтетичного аналога «Октреотиду»), а також НБАБ [17, 36].

Один із механізмів дії «Вазопресину» – констрикція артеріол внутрішніх органів та, як наслідок, зменшення портального венозного припливу крові, що супроводжується зниженням тиску в ворітній вені, але через велику кількість побічних ефектів, насамперед виникнення ішемічних змін у міокарді, його широке застосування у практичній медицині заборонене. «Терліпресин» зменшує ПГ, знижуючи портальний кровоплин унаслідок констрикції артеріол, венул і вен спланхнічних органів; викликає спазм м'язів стравоходу з наступним стисненням вузлів варикозно розширених вен стравоходу; підвищуючи периферійний опір у термінальних артеріальних судинах, знижує трофіку нервових волокон, що іннервують внутрішні органи. Отже, ефект централізації кровоплину під час гіповолемії у хворих із ПГ є бажаним побічним ефектом у цих пацієнтів із кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу. На основі метаналізу 20 рандомізованих досліджень, присвячених ефективності й безпечності використання «Терліпресину» у хворих на ЦП, індукованого ПГ, визначено, що «Терліпресин», порівняно з «Вазопресиноном», володіє тривалішим ефектом дії та значно рідше викликає побічні реакції, а також доведено, що одноразове його введення дозою 1,0 мг супроводжує зменшення тиску в ворітній вені до 12,0 мм рт. ст. впродовж чотирьох годин, що на 34,0 % зменшує смертність серед таких хворих [17, 36].

«Соматостатин», інгібуючи активність ендогенного вазодилатора (глюкагону), підвищує судинний опір внутрішніх органів і ефективно зменшує портальний тиск у ворітній вені, а також портокалатеральний кровоплин із помірним зниженням печінкової перфузії. Очевидно, механізм дії «Соматостатину» і став основним для його широкого застосування хворим із кровотечами з варикозно розширених вен стравоходу, а в останні роки і його синтетичного аналога октреотиду («Сандостатину») [13, 36]. Вивчаючи порівняння ефективності лікування стандартними дозами «Терліпресину» і «Соматостатину» хворих на ЦП з ПГ, ускладненою кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу, вчені дійшли висновку, що під час використання «Терліпресину» кровотеча була зупинена у 91,0 % пацієнтів, а в групі, в якій застосовували «Соматостатин», – у 81,0 %, отже, «Терліпресин» у 1,1 разу ефективніший, порівняно з «Соматостатином» [13]. Взавши до уваги дані сучасної літератури, можна стверджувати, що «Терліпресин» є лікарським засобом вибору для зменшення портального тиску у хворих на ЦП з кровотечею та ризиком повторної кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу [13].

Застосування блокаторів ендотеліального судинного фактора росту («Рапаміцин») і фактора росту тромбоцитів («Іматиніб») у комплексному лікуванні хворих на ЦП зі ПГ з метою зменшити формування портосистемних колатералей слугували предметом бурхливих наукових дискусій із формуванням суперечливих висновків. Так, згідно з результатами екс-

периментальних досліджень, проведених на тваринних моделях ПГ М. Fernandez і М. Mejias [44], констатовано, що використання блокаторів ендотеліального судинного фактора росту в лікуванні ПГ супроводжується зменшенням портосистемних колатералей, а спільне пригнічення судинного ендотеліального фактора росту і фактора росту тромбоцитів – інгібуванням органного кровоплину, зменшенням формування портосистемних колатералей і портального тиску в ворітній вені [44]. Натомість у цілій низці мультицентричних досліджень на тваринних моделях виявлено, що лікарські засоби «Рапаміцин» та «Іматиніб» зменшують формування портосистемних колатералей і портальний тиск, але вони заборонені для лікування ПГ у хворих на ЦП через високий ризик (89,9 %) виникнення печінково-клітинної та ниркової недостатності, а також ульцерогенного ураження печінки [42, 43].

За умов виникнення набряково-асцитного синдрому рекомендується додавати до лікувального комплексу діуретики (антагоністи альдостерону – «Спіронолактон») та, за потребою, для посилення сечогінного ефекту, – петлеві («Фуросемід») та/або тіазидні сечогінні («Гіпотіазид»). З-поміж усіх сечогінних середників лікарськими засобами вибору вважаються антагоністи альдостерону («Спіронолактон»), завдяки здатності впливати на патогенетичну ланку формування й наступного наростання важкості гіпердинамічного типу кровоплину – вторинний гіперальдостеронізм [7], а також відносно малій кількості побічних ефектів (сонливість, біль голови, запаморочення, нудота, зниження апетиту, гінекомастія тощо), які, крім цього, виникають украй рідко та не вимагають відміни середника.

Позаяк у 60,0 % хворих на ЦП відбувається активація транслокація грамнегативної мікрофлори в просвіт кишки з виникненням ендотоксемії, яка прямо або опосередковано через цитокіновий каскад стимулює NO-синтазу ендотелію судин, збільшуючи синтез NO, застосування антибіотиків, які пригнічують кишкову мікрофлору та/або моноклональних антитіл, що блокують TNF- α , виправдане в лікуванні пацієнтів із ПГ, оскільки з їх допомогою зменшується місцевий вплив NO та відповідно спланхнічна органна вазодилатація [22].

Отже, проблема лікування хворих на ЦП досі не розв'язана, оскільки фрагментарність інформації, отриманої з використанням різних моделей у експериментальних і клінічних умовах, неврахування ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень і їх ускладнень, не дає змоги вагомо вплинути на ефективність терапії цих пацієнтів, поліпшення якості їх життя [6, 11, 18, 19, 35]. Це визначає актуальність, медичну та соціально-економічну значущість, а також потребу вдосконалити принципи та підвищити ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень.

Мета дослідження. Удосконалити алгоритм і підвищити ефективність лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України, до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП [діагноз верифіковано з урахуванням рекомендацій (наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р.) та згідно з класифікаціями провідних спеціалістів за результатами комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних обстежень, а також, за потребою (у складних діагностичних випадках і за відсутності критеріїв заборони, – результатів гістологічного та ультрамікроскопічного досліджень, для чого у спеціально обладнаній операційній проводили пункційну біопсію печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптату)], залучено 240 пацієнтів [65 жінок (27,1 %) і 175 чоловіків (72,9 %) віком від 21 до 78 років (середній вік $47,8 \pm 0,7$ року), середня тривалість захворювання $4,2 \pm 0,2$ року], які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні Львівському обласному гепатологічному центрі.

Усім хворим проводили також удосконалене ультразвукове доплер-флоуметричне обстеження (УЗДФМО) судин черевної порожнини діагностичним приладом «Acuson computed sonography 128 XP/10 ART» із мультичастотними датчиками з частотою С – 3,5 МГц, L – 7–10 МГц та V – 4 МГц за запатентованою нами методикою [14], згідно з якою визначаємо коефіцієнт ПГ (КПГ) та діагностуємо ступінь важкості ПГ: 0 ступінь важкості – КПГ від 0–1 бала; I ступінь важкості – КПГ від 2–9 балів; II ступінь важкості – КПГ від 10–25 балів; III ступінь важкості – КПГ від 26–41 бала.

За результатами неінвазивного УЗДФМО судин черевної порожнини та визначення ступеня важкості ПГ хворих стратифіковано на три групи. До першої групи з ПГ I ступеня увійшло 122 особи [33 жінки (27,0 %) та 89 чоловіків (73,0 %) віком від 21 до 78 років (середній вік $46,4 \pm 1,0$ року); із них 78 хворих (57,4 %), яким проведено комплексне диференційоване лікування за модифікованим нами алгоритмом, дослідна група та 44 хворі (42,3 %), яким проведено комплексне лікування за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України (від 13.06.2005, № 271), – контрольна група. До другої групи з ПГ II ступеня увійшло 57 хворих [14 жінок (24,6 %) та 43 чоловіки (75,4 %) віком від 27 до 66 років (середній вік $48,2 \pm 1,3$ року); із них 26 осіб (19,1 %) – дослідна та 31 (29,8 %) – контрольна група]. До третьої групи з ПГ

III ступеня увійшов 61 пацієнт [18 жінок (29,5 %) та 43 чоловіки (70,5 %) віком від 29 до 73 років (середній вік $50,2 \pm 1,3$ року); із них 32 пацієнти (23,5 %) – дослідна та 29 (27,9 %) – контрольна група].

Критерії оцінки результатів лікування такі: відмінний результат – одужання; добрий результат – значне покращення, більшість показників нормалізувалася; задовільний результат – незначне покращення, деякі показники покращилися; поганий результат – без покращення, дуже поганий результат – погіршення або трансформація в онкологічне захворювання.

Для безпосереднього оцінювання якості життя хворих на ЦП до (на час потрапляння у стаціонар) та після лікування [у день планового огляду, який відбувався до трьох місяців (16–17 ліжко-днів та амбулаторне лікування)], використовували опитувальник MOS 36-Item Short-Form Health Survey, розроблений J. E. Ware 1992 р., в якому передбачено отримання інформації про такі показники: фізичного функціонування – відображають стан здоров'я обстежуваного, який дозволяє виконувати фізичні навантаження; щоденного функціонування – зумовлені фізичним станом і його впливом на виконання щоденних обов'язків; шкали інтенсивності болю – впливу больового чинника на щоденну активність; загального стану здоров'я – об'єктивного враження про власне здоров'я на час огляду; життєвої активності – суб'єктивного відчуття пацієнтом себе повним сил і енергії, або навпаки, знесиленим; соціального функціонування – фізичного та/або емоційного стану, які обмежують або не обмежують соціальну активність і спілкування; щоденного функціонування – зумовленого емоційним станом, який заважає виконувати роботу та/або іншій повсякденній діяльності; психологічного здоров'я – характеризують настрій, наявність депресії, тривоги, загальний рівень позитивних емоцій. Показники кожної шкали оцінювали від 0 до 100 балів: що більша кількість балів, то вищий рівень якості життя обстежуваного, і навпаки. На основі отриманих результатів фізичного і щоденного функціонування, шкали інтенсивності болю та загального стану здоров'я робили висновок про фізичний компонент здоров'я, а на ґрунті життєвої активності, соціального і щоденного функціонування, а також психологічного здоров'я – про психологічний компонент здоров'я.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі Excel і Statistica 6.0 із використанням описової статистики. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), двох відносних величин – z-критерій і метод порівняння двох часток. Отримані результати представляли у вигляді M (m), n – кількість обстежених пацієнтів у групі, % – відсоткове співвідношення. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до поставленої мети розроблено комплексний диференційований патогенетично обґрунтований ін-

дивідуалізований етапний алгоритм лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень.

Отже, типовий клінічний діагноз хворого на ЦП з ПГ 1-го ступеня важкості, синтропічними коморбідними позапечінковими ураженнями, їх ускладненнями та модифікований алгоритм лікування звучали так:

«Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології; I стадія: 1-й ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність 1-го ступеня, портальна гіпертензія 1-го ступеня), з ураженням системи травлення (варикозно розширені вени стравоходу 1-го ступеня, цирозна гастропатія 1-го ступеня, недостатність травлення I), кістково-суглобової системи (остеопенія 1-го ступеня, функціональна недостатність суглобів I); повільний, монотонний перебіг із позитивною динамікою; функціональний клас цирозного хворого I».

Лікування. 1. Режим палатний. 2. Дієта в межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером, повна відмова від подальшого вживання спиртних напоїв. 3. Essentiale-N 5,0 ml внутрішньовенно на автогемокрові двічі на день (8^{00} год. та 20^{00} год.); tab. Coryoli 6,25 mg по 1 табл. раз на день (8^{30} год.); tab. Bosentani 62,5 mg по 1 табл. раз на день (20^{00} год.); caps. Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. раз на день (8^{00} год.); caps. Calcitrioli 0,25 mg по 1 капс. раз на день (9^{00} год.).

Клінічний діагноз хворого на ЦП з ПГ 2-го ступеня важкості, синтропічними коморбідними позапечінковими ураженнями, їх ускладненнями та модифікований алгоритм лікування звучали так:

«Цироз печінки: вірусної етіології (HCV–вірусний, генотип 3a); II стадія: 2-й ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність 2-го ступеня, портальна гіпертензія 2-го ступеня), з ураженням системи травлення [варикозно розширені вени стравоходу 2-го ступеня, ускладнені кровотечею (27.01.2015 р.), цирозна гастропатія 1-го ступеня, недостатність травлення II], системи кровообігу (цирозна кардіоміопатія з подовженим інтервалом Q-T, набряково-асцитний синдром, серцева недостатність ПА зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, функціональний клас II за NYHA), системи кровотворення (анемія 1-го ступеня, коагулопатія), нервової системи (цирозна енцефалопатія 1–2-го ступенів); повільний, хвилеподібний перебіг із негативною динамікою; функціональний клас цирозного хворого II».

Лікування. 1. Режим палатний. 2. Дієта в межах дієтичного столу № 5 за М. Певзнером, із обмеженою кількістю білка (0,5 г/кг маси тіла) та солі. 3. Reosorbilact 200,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (12^{00} год.); Terlipressin 2,0 ml внутрішньовенно струминно раз на день (13^{00} год.); sol. Thiotriazolini 2,5% – 2,0 ml внутрішньом'язово двічі на день (8^{00} год., 20^{00} год.); tab. Heptrali 400,0 mg по 1 табл. двічі на день (8^{30} год., 20^{30} год.); tab. Coryoli 3,125 mg по

1 табл. раз на день (8⁰⁰ год.); caps. Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. раз на день (8³⁰ год.); caps. Verospironi 25,0 mg по 1 капс. двічі на день (9³⁰ год., 21³⁰ год.); caps. Ferro-folgamma 250,0 mg по 1 капс. тричі на день (9⁰⁰ год., 14⁰⁰ год., 21⁰⁰ год.); sir. Duphalaci по 30,0 ml тричі на день (10⁰⁰ год., 15⁰⁰ год., 22⁰⁰ год.).

Клінічний діагноз хворого на ЦП з ПГ 3-го ступеня важкості, синтропічними коморбідними позапечінковими ураженнями, їх ускладненнями та модифікований алгоритм лікування звучали так:

«Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології; III стадія: 3-й ступінь ушкодження власне печінки (печінково-клітинна недостатність 3-го ступеня, портальна гіпертензія 3-го ступеня), з ураженням системи травлення [варикозно розширені вени стравоходу 2–3-го ступенів, ускладнені кровотечею (14.09.2015 р.), цирозна гастропатія 2-го ступеня, недостатність травлення II], дихальної системи (гепатопульмональний синдром, дихальна недостатність II за рестриктивним типом), системи кровообігу (цирозна кардіоміопатія з подовженим інтервалом Q-T, набряково-асцитний синдром (асцит-перитоніт), серцева недостатність ПБ зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, функціональний клас II за NYHA), системи кровотворення (анемія 2-го ступеня, коагулопатія), сечовидільної системи (гепаторенальний синдром, II тип, хронічна ниркова недостатність II), нервової системи (цирозна енцефалополінейропатія 2–3-го ступенів із когнітивними розладами та двобічною пірамідною недостатністю); швидкий, хвилеподібний перебіг із негативною динамікою; функціональний клас цирозного хворого IV».

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, повна відмова від вживання спиртних напоїв. 3. Sol. NaCl 0,9% – 100,0 ml + Hepatox 10,0 ml внутрішньовенно краплинно раз на день (11⁰⁰ год.); Terlipressin 2,0 ml внутрішньовенно струминно двічі на день (8⁰⁰ год., 20⁰⁰ год.); sol. Thiotriazolini 2,5% – 2,0 ml внутрішньом'язово двічі на день (8³⁰ год., 20³⁰ год.); sol. Aminocaproic acidu 5,0% – 100,0 внутрішньовенно краплинно раз на день (12⁰⁰ год.); sol. Albumini 20,0% – 100,0 внутрішньовенно краплинно раз на день (13⁰⁰ год.); caps. Ursofalk 250,0 mg по 1 капс. двічі на день (9⁰⁰ год., 21⁰⁰ год.); caps. Ferro-folgamma 250,0 mg по 1 капс. тричі на день (9³⁰ год., 14³⁰ год., 21³⁰ год.); tab. Pentoxuphylini 100,0 mg по 1 табл. двічі на день (10⁰⁰ год., 22⁰⁰ год.); caps. Omeprazole 20,0 mg по 1 капс. раз на день (8³⁰ год.); caps. Verospironi 100,0 mg по 1 капс. двічі на день (9³⁰ год., 21³⁰ год.); sir. Duphalaci по 30,0 ml тричі на день (7³⁰ год., 13³⁰ год., 19³⁰ год.).

Для оцінки ефективності удосконаленого комплексного патогенетично обґрунтованого індивідуалізованого етапного алгоритму лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ і синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень проведено комплексну диференційовану терапію хворих на ЦП за модифікованою нами та за загально-

прийнятою методикою (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271). Результати представлені в табл. 1, 2.

Таблиця 1

Характеристика результатів лікування хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії у дослідній та контрольній групах, їх порівняння

№ з/п	Результати лікування	Групи хворих на ЦП						Достовірність, <i>p</i>								
		1-ша група з ПГ 1-го ступеня (n = 122)		2-га група з ПГ 2-го ступеня (n = 57)		3-тя група з ПГ 3-го ступеня (n = 61)		1-ша група дослідна vs контрольна	2-га група дослідна vs контрольна	3-тя група дослідна vs контрольна						
		Дослідна (n = 78), %	Контрольна (n = 44), %	Дослідна (n = 26), %	Контрольна (n = 31), %	Дослідна (n = 32), %	Контрольна (n = 29), %									
1	Відмінний	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-	-		
2	Добрий	64	82,1	26	59,1	11	42,3	12	38,7	11	34,4	4	13,8	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05
3	Задовільний	9	11,5	11	25,0	8	30,8	8	25,8	8	25,0	10	34,5	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05
4	Поганий	5	6,4	7	15,9	7	26,9	11	35,5	13	40,6	15	51,7	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05
5	Дуже поганий	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-	-
	Ефективне лікування	73	93,6	37	84,1	20	73,1	20	64,5	19	59,4	14	48,3	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05

Як бачимо з табл. 1, у хворих першої, другої, третьої контрольної та дослідної груп із ПГ 1-го, 2-го, 3-го ступенів важкості жодного разу не спостерігалися відмінний і дуже поганий результати лікування. У 82,1 % пацієнтів першої дослідної групи з ПГ 1-го ступеня важкості діагностовано добрий результат лікування, що достовірно частіше (*p* < 0,01) порівняно з хворими контрольної групи (59,1 %), задовільний і поганий результат лікування – значущо менше порівняно з контрольною групою [11,5 % проти 25,0 % (*p* < 0,05) та 6,4 % проти 15,9 % (*p* < 0,05) відповідно]. Отже, модифікований нами комплексний патогенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алгоритм лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ і синтропічних коморбідних позапечінкових уражень та їх ускладнень ефективний у 93,6 % хворих на ЦП з ПГ 1-го ступеня важкості та на 9,5 % (*p* < 0,05) за цінністю перевищує загальноприйнятту методику.

У 42,3 та у 30,8 % пацієнтів другої дослідної групи з ПГ 2-го ступеня важкості діагностовано добрий і задовільний результат лікування, що достовірно частіше (*p* < 0,05), ніж у хворих контрольної групи (38,7 і 25,8 % відповідно), поганий результат лікування – значущо менше, ніж у контрольній групі [26,9 % проти 35,5 % (*p* < 0,05) відповідно]. Отже, модифіковане нами лікування хворих на ЦП з ПГ 2-го ступеня важкості ефективне у 73,1 % та достовірно (*p* < 0,05) за практичною цінністю перевищує ефективність лікування за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271) репрезентативних пацієнтів контрольної групи (64,5 %).

У 34,4 % пацієнтів третьої дослідної групи з ПГ 3-го ступеня важкості діагностовано добрий результат

лікування, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих контрольної групи (13,8 %), задовільний і поганий результат лікування – значущо менше, ніж у контрольній групі [25,0 % проти 34,5 % ($p < 0,05$) та 40,6 % проти 51,7 % ($p < 0,05$) відповідно]. Отже, модифікований нами алгоритм лікування хворих на ЦП з ПГ 3-го ступеня важкості ефективний у 59,4 % та на 11,1 % достовірно ($p < 0,05$) перевищує ефективність лікування за загальноприйнятою методикою.

Таблиця 2

Характеристика результатів лікування хворих на цироз печінки у дослідній і контрольній групах, їх порівняння

№ з/п	Результати лікування	Групи хворих на ЦП				Достовірність, p
		дослідна група ($n = 136$), %		контрольна група ($n = 104$), %		
		n	%	n	%	
1	Відмінний	0	0,0	0	0,0	–
2	Добрий	86	63,2	42	40,4	$p < 0,001$
3	Задовільний	25	18,4	29	27,9	$p < 0,05$
4	Поганий	25	18,4	33	31,7	$p < 0,01$
5	Дуже поганий	0	0,0	0	0,0	–
	Ефективне лікування	111	81,6	71	68,3	$p < 0,01$

Як бачимо з табл. 2, у 63,2 % пацієнтів дослідної групи діагностовано добрий результат лікування, що достовірно ($p < 0,001$) більше, ніж у хворих контрольної групи (40,4 %), а задовільний і поганий результат лікування – значущо менше [18,4 % проти 27,9 % ($p < 0,05$) і 18,4 % проти 31,7 % ($p < 0,01$) відповідно]. Отже, модифікований нами комплексний патогенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алгоритм лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних запечінкових уражень, їх ускладнень – ефективний у 81,6 % хворих на ЦП, а лікування за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271) ефективно у 68,3 % хворих на ЦП. Це відбувається за рахунок достовірного збільшення ($p < 0,001$) кількості осіб із добрим результатом лікування у дослідній групі та відповідно зменшення ($p < 0,05$) – із задовільним і поганим результатом лікування порівняно з контрольною групою.

Взявши до уваги отримані результати дослідження, можна зробити висновок, що як модифікована нами методика лікування, так і загальноприйнята дають позитивний результат, але за кількісними показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому нами алгоритму.

Принципово важливою відмінністю оцінки ефективності лікування від клінічних та інструментальних методів, що традиційно застосовуються в медицині, є визначення якості життя пацієнта, оскільки оцінка загального стану хворого ґрунтується на його суб'єктивному сприйнятті, яке не завжди збігається з думкою лікаря й оточення. Ця особливість оцінки якості життя дозволяє апелювати до особи пацієнта – важ-

ливого і надійного показника його загального стану, тобто дає лікареві унікальну можливість подивитися очима хворого на його захворювання та зміни, які відбуваються в динаміці медичних, а також психосоціальних дій. Отже, отримані результати разом із традиційним медичним висновком дають змогу цілісно й об'єктивно оцінити загальний стан хворого. Тому для комплексної оцінки ефективності модифікованого нами алгоритму лікування хворих на ЦП використано також опитувальник MOS 36-Item Short-Form Health Survey (безпосередня оцінка якості життя хворих до і після диференційованого лікування). Результати представлені в табл. 3–5.

Таблиця 3

Характеристика показників якості життя хворих на цироз печінки, їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії до лікування

№ з/п	Показники якості життя	Показники якості життя хворих на ЦП				Достовірність, p		
		Показники якості життя практично здорових осіб; $M \pm m$ ($n = 40$)	1-ша група з ПГ 1-го ступеня; $M \pm m$ ($n = 122$)	2-та група з ПГ 2-го ступеня; $M \pm m$ ($n = 57$)	3-тя група з ПГ 3-го ступеня; $M \pm m$ ($n = 61$)	Практично здорові особи vs 1-ша група	Практично здорові особи vs 2-та група	Практично здорові особи vs 3-тя група
Фізичний компонент здоров'я								
1	Фізичне функціонування	93,6 ± 0,7	65,9 ± 0,5	53,2 ± 0,3	41,8 ± 0,3	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Щоденне функціонування	85,1 ± 0,4	65,0 ± 0,2	57,4 ± 0,7	41,2 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Шкала інтенсивності болю	92,4 ± 0,7	62,1 ± 0,6	52,4 ± 1,0	38,6 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Загальний стан здоров'я	95,4 ± 0,4	62,9 ± 0,6	53,8 ± 0,8	36,0 ± 1,2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Психологічний компонент здоров'я								
2	Життєва активність	93,6 ± 0,7	66,6 ± 0,7	49,6 ± 1,2	25,1 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Соціальне функціонування	97,0 ± 0,7	70,0 ± 0,9	61,1 ± 0,9	40,9 ± 0,9	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Щоденне функціонування	97,8 ± 0,5	68,2 ± 0,7	62,6 ± 0,5	38,8 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Психологічне здоров'я	92,6 ± 1,1	63,8 ± 0,4	45,6 ± 0,4	29,9 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Як бачимо з табл. 3, у 100,0 % хворих на ЦП спостерігаються статистично достовірно ($p < 0,001$) нижчі показники якості життя, ніж у практично здорових осіб, які свідчать про те, що фізичний та емоційний стан у них, а також інтенсивність болю значно обмежують фізичні навантаження, обсяг виконання щоденної роботи і соціально значущої активності. Окрім цього, хворі на ЦП схильні почуватися хворобливими, знесиленими, схильними до депресії, тривоги та переживання інших негативних емоцій достовірно ($p < 0,001$) більшою мірою, ніж практично здорові особи, а також негативно оцінювати перспективи власного лікування, що найімовірніше зумовлене виникненням синтропічного запечінкового ураження – цирозної енцефалопатії.

З'ясовано також, що всі показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшуються з наростанням ступеня важкості ПГ, на підставі чого можна стверджувати, що між якістю життя хворих на ЦП, індукованого ПГ, є обернено пропорційна взаємозалежність: зі зменшенням ступеня важкості ПГ покращується якість життя пацієнтів, і навпаки.

Оцінюючи ефективність комплексного модифікованого лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних уражень, їх ускладнень, ми здійснили порівняльну характеристику показників якості життя пацієнтів після лікування за модифікованою та загальноприйнятою методиками.

Таблиця 4

Характеристика показників якості життя хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії у дослідній та контрольній групах після лікування

№ з/п	Показники якості життя	Групи хворих на ЦП						Достовірність, p						
		1-ша група з ПГ 1-го ступеня ($n = 122$)		2-га група з ПГ 2-го ступеня ($n = 57$)		3-тя група з ПГ 3-го ступеня ($n = 61$)								
1	Фізичний компонент здоров'я	Дослідна; $M \pm m$ ($n = 78$)	Контрольна; $M \pm m$ ($n = 44$)	Дослідна; $M \pm m$ ($n = 26$)	Контрольна; $M \pm m$ ($n = 31$)	Дослідна; $M \pm m$ ($n = 32$)	Контрольна; $M \pm m$ ($n = 29$)	1-ша група дослідна vs контрольна	2-га група дослідна vs контрольна	3-тя група дослідна vs контрольна				
		Фізичне функціонування	82,5 ± 0,4	72,1 ± 0,5	71,8 ± 0,3	63,3 ± 0,4	62,3 ± 0,6	59,1 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			
		Щоденне функціонування	73,8 ± 0,4	70,3 ± 0,2	70,1 ± 0,5	59,9 ± 0,2	63,3 ± 0,8	55,3 ± 0,3	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			
		Шкала інтенсивності болю	81,1 ± 0,5	70,6 ± 0,6	70,4 ± 0,1	61,8 ± 0,4	63,3 ± 0,8	54,3 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			
		Загальний стан здоров'я	80,3 ± 0,4	69,4 ± 0,4	71,0 ± 0,4	62,3 ± 0,4	60,9 ± 0,5	57,3 ± 0,7	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			
	Психологічний компонент здоров'я	Життєва активність	80,9 ± 0,3	71,8 ± 0,4	71,2 ± 0,5	63,1 ± 0,6	61,9 ± 0,9	59,3 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			
		Соціальне функціонування	73,4 ± 0,3	69,2 ± 0,3	68,0 ± 0,7	58,4 ± 0,5	60,4 ± 0,5	50,9 ± 0,4	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			
		Щоденне функціонування	80,2 ± 0,5	69,8 ± 0,6	71,0 ± 0,3	61,3 ± 0,5	61,7 ± 0,9	57,3 ± 1,0	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			
		Психологічне здоров'я	81,0 ± 0,4	72,5 ± 0,4	70,5 ± 0,5	63,5 ± 0,5	62,2 ± 0,7	56,8 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			
		Загальний стан здоров'я	80,3 ± 0,4	69,4 ± 0,4	71,0 ± 0,4	62,3 ± 0,4	60,9 ± 0,5	57,3 ± 0,7	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$			

Як бачимо з табл. 4, суб'єктивне сприйняття хворим власного загального стану після лікування свідчить про значущі ($p < 0,001$) позитивні зміни, які відбулися в динаміці медичних, а також психосоціальних етапів. Взятвши до уваги порівняльну характеристику показників якості життя хворих на ЦП після лікуван-

ня в дослідній і контрольних групах, ми зробили висновки, що лікування за модифікованим нами алгоритмом із врахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних уражень, їх ускладнень було достовірно ($p < 0,05$) ефективніше у осіб 1-ї, 2-ї і 3-ї груп, порівняно з репрезентативними пацієнтами, диференційовану терапію яких проводили згідно з затвердженим протоколом (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271).

Таблиця 5

Характеристика показників якості життя хворих на цироз печінки до і після лікування, їх порівняння

№ з/п	Показник якості життя	Показник якості життя хворих на ЦП до лікування; $M \pm m$ ($n = 240$)		Показник якості життя хворих на ЦП після лікування		Достовірність, p		
		Дослідна група; $M \pm m$ ($n = 136$)	Контрольна група; $M \pm m$ ($n = 104$)	Хворі на ЦП до лікування vs дослідна група	Хворі на ЦП до лікування vs контрольна група	Дослідна група vs контрольна група		
Фізичний компонент здоров'я								
1	Фізичне функціонування	56,8 ± 0,7	75,7 ± 0,8	65,9 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Щоденне функціонування	56,4 ± 0,7	69,8 ± 0,6	63,0 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Шкала інтенсивності болю	53,8 ± 0,8	74,9 ± 0,7	63,4 ± 0,7	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Загальний стан здоров'я	53,9 ± 0,9	73,9 ± 0,8	63,9 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
Психологічний компонент здоров'я								
2	Життєва активність	52,0 ± 0,5	74,6 ± 0,7	65,7 ± 0,6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Соціальне функціонування	60,5 ± 0,7	63,9 ± 0,5	60,9 ± 0,8	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Щоденне функціонування	59,4 ± 0,7	74,1 ± 0,7	63,8 ± 0,7	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Психологічне здоров'я	50,9 ± 0,6	74,6 ± 0,7	65,4 ± 0,7	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

Як бачимо з табл. 5, під впливом лікування хворих на ЦП дослідної та контрольної груп усі їх показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я статистично достовірно ($p < 0,001$) покращилися порівняно з цими ж показниками до лікування. Отже, можна стверджувати про позитивну динаміку та ефективність лікування хворих на ЦП як за загальноприйнятою так і за модифікованою методиками, проте за кількісними показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно ($p < 0,001$) поступається модифікованому алгоритму.

Отже, як удосконалений нами комплексний патогенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алгоритм лікування хворих на ЦП з урахуванням ступеня важкості ПГ та синтропічних коморбідних запечіноків уражень, їх ускладнень, так і загальноприйнята методика (наказ МОЗ України від

13.06.2005 р., № 271) дають позитивний результат, проте за якісними та кількісними показниками загальноприйнятий лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому нами алгоритму.

Висновок. Комплексне лікування хворих на цироз печінки за удосконаленим нами алгоритмом, у якому

беруться до уваги ступені важкості портальної гіпертензії та синтропічні коморбідні позапечінкові ураження, а також їх ускладнення, є ефективнішим за загальноприйняте за результатами як оцінки динаміки клінічно-лабораторних та інструментальних показників, так і оцінки якості життя хворих.

Список літератури

1. Абрагамович М. О. Авторське право на твір. «Цирозна хвороба печінки» // Державна служба інтелектуальної власності України – 2016. – С. 1 (Abrahamovych M. O. CopyrightinaWork. “Liver Cirrhosis” // State Intellectual Property Service of Ukraine – 2016. – P. 1).
2. Абрагамович М. О. Цироз печінки : характеристика соматичних поліорганних 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. Алекберова З. С. Колхицин в ревматології – вчера и сегодня. Будет ли завтра? / З. С. Алекберова, В. Г. Барсков // Современная ревматология. – 2010. – № 2. – С. 14–20 (Alekberova Z. Colchicine in Rheumatology – Yesterday and Today. Will It Be Tomorrow? / Z. Alekberova, V. Barskov // Modern Rheumatology. – 2010. – N 2. – P. 14–20).
4. Гарбузенко Д. В. Мультиорганые 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).
5. Гастроентерология / за ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К. : Друкар, 2007. – 720 с. (Gastroenterology / ed. N. Kharchenko, O. Babak. – K., 2007. – 720 p.).
6. Гундерманн К. Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К. Й. Гундерманн // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 21–28 (Gundermann K. The Latest Data on the Mechanisms of Action and Clinical Efficacy of the Essential Phospholipids / K. Gundermann // Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology. – 2002. – N 2. – P. 21–28).
7. Журавлёва Л. В. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью, хроническими гепатитами и при их сочетании / Л. В. Журавлева // Медицина сегодня и завтра. – 2005. – № 2. – С. 35–39 (Zhuravlyova L. Status of the Renin-angiotensin-aldosterone System in the Patients with Arterial Hypertension, Chronic Hepatitis, and when Combined / L. Zhuravlyova // Medicine Today and Tomorrow. – 2005. – N 2. – P. 35–39).
8. Колесникова Е. В. Урсодезоксихолевая кислота – «урсолизин»: применение в настоящем и будущем / Е. В. Колесникова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 4. – С. 96–101 (Kolesnikova E. Ursodeoxycholic Acid – "Ursolizin": Use at the Present and in the Future / E. Kolesnikova // Ukrainian Therapeutical Journal. – 2008. – N 4. – P. 96–101).
9. Коморбідність : сучасний погляд на проблему ; класифікація (повідомлення друге) / О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович // Львівський клінічний вісник. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 31–39 (Comorbidity : a Modern View on the Problem ; Classification (Second Notice) / O. Abrahamovych, O. Fayura, U. Abrahamovych // Lviv Clinical Bulletin. – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 31–39).
10. Коморбідність : сучасний погляд на проблему ; класифікація (повідомлення перше) / О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович // Львівський клінічний вісник. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 56–64 (Comorbidity : a Modern View on the Problem ; Classification (Second Notice) / O. Abrahamovych, O. Fayura, U. Abrahamovych // Lviv Clinical Bulletin. – 2015. – Vol. 12, N 4. – P. 56–64).
11. Комплексные антигомтоксические препараты : справ. пособие для врачей (электронный вариант). – Heel, 2008 (Complex Antihomotoxic Medications: a Guide for Physicians (electronic version). – Heel, 2008).
12. Парнес Е. Я. Цирроз печени / Е. Я. Парнес // Российский медицинский журнал. – 1999. – № 1. – С. 45–51 (Parnes E. Liver Cirrhosis / E. Parnes // Rus. Med. J. – 1999. – N 1. – P. 45–51).
13. Пасечник И. Н. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени / И. Н. Пасечник, П. С. Сальников // Хирургия. – 2013. – № 8. – С. 76–80 (Pasechnik I. Bleeding from Varices of the Esophagus and Stomach in Patients with Liver Cirrhosis / I. Pasechnik, P. Salnikov // Surgery. – 2013. – N 8. – P. 76–80).
14. Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06, А 61 В 10/00. Спосіб діагностики ступеня портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Довгань Ю. П., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Лисак Л. Ф. ; патентовласник Львів. нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. – № 201203268; заявл. 20.03.2012, опубл. 25.09.2011, Бюл. № 18. – 6 с. (Pat. 73518, of Ukraine IPC 6.8 A 61 V, A 61 V 10/00. Method of Diagnosis of the Degree of Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis / Abrahamovych O. O., Abrahamovych M. O., Dovhan' 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.).
15. Приходько В. Ю. Гепатопротекторы в терапевтической практике / В. Ю. Приходько, И. Р. Микропуло, Е. А. Кононенко // Ліки України. – 2011. – № 9. – С. 84–89 (Prykhodko V. Hepatoprotectors in Therapeutic Practice / V. Prykhodko, I. Mikropulo, E. Kononenko // Medicines of Ukraine. – 2011. – N 9. – P. 84–89).
16. Пузырев В. П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека / В. П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7, № 9. – С. 3–9 (Puzurev V. Genetic Look at the Phenomenon of Comorbidity in a Human / V. Puzurev // Med. Genetics. – 2008. – Vol. 7, N 9. – P. 3–9).
17. Сірчак Є. С. Порівняльна оцінка ефективності різних схем корекції тиску в портальній системі у хворих на цироз печінки / Є. С. Сірчак // Лікарська справа = Врачебное дело. – 2013 – № 3. – С. 32–39 (Sirchak E. Comparative Evaluation of the Effectiveness of Various Schemes for Correction of the Pressure in the Portal System Patients with Liver Cirrhosis / E. Sirchak // Doctoring = Medical business. – 2013 – N 3. – P. 32–39).

18. Ткач С. М. Ефективність і безпеку гепатопротекторів з точки зору доказової медицини / С. М. Ткач // Здоров'я України. – 2009. – № 6. – С. 7–10 (Tkach S. Efficacy and Safety of the Hepatoprotectors from the Point of Evidence-based medicine / S. Tkach // Health of Ukraine. – 2009. – N 6. – P. 7–10).
19. Шипулін В. П. Цироз печінки : питання терапії / В. П. Шипулін // Лікарська справа = Врачебное дело. – 2007. – № 1–2. – С. 36–40 (Shipulin V. Cirrhosis : Questions of Therapy / V. Shipulin // Doctoring = Med. Business. – 2007. – N 1–2. – P. 36–40).
20. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage / A. Longacre, A. Imaeda, G. Garcia-Tsao [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 1. – P. 169–176.
21. A role for asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of portal hypertension in rats with biliary cirrhosis / W. Laleman, A. Omasta, M. Van de Casteele [et al.] // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 42, N 6. – P. 1382–1390.
22. Activation of eNOS in rat portal hypertensive gastric mucosa is mediated by TNF-alpha via the PI-kinase-Akt signalling pathway / H. Kawanaka, M. Jones, I. Szabo [et al.] // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 35, N 6. – P. 393–402.
23. Acute administration of carvedilol is more effective than propranolol plus isorbide-5-mononitrate in the reduction of portal pressure in patients with viral cirrhosis / H. C. Lin, Y. Y. Yang, M. C. Hou [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, N 8. – P. 1953–1958.
24. Acute hemodynamic response to β -blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding / C. Villanueva, C. Aracil, A. Colomo [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137, N 1. – P. 119–128.
25. American Thoracic Society Executive Committee. Recommended standardized procedures for pulmonary testing // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1978. – Vol. 118, N 9. – P. 55–72.
26. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats / S. Tugues, G. Fernandez-Varo, J. Munoz-Luque [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, N 2. – P. 1919–1926.
27. CB1-cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis / F. Teixeira-Clerc, B. Julien, P. Grenard [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 671–676.
28. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function / A. Albillos, J. Lledo, I. Rossi [et al.] // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109, N 4. – P. 1257–1265.
29. Effect of cannabinoid CB1-receptor antagonism on ascitic decompensation of rats with preascitic cirrhosis / M. Domenicali, P. Caraceni, A. Pertosa [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, N 7. – P. 88–89.
30. Endothelin-1 contributes to maintenance of systemic but not portal haemodynamics in patients with early cirrhosis: a randomised controlled study / D. Tripathi, G. Therapondos, J. Ferguson [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55, N 9. – P. 1290–1295.
31. Endothelin-1 plays a major role in portal hypertension of biliary cirrhotic rats through endothelin receptor subtype B together with subtype A in vivo / H. Kojima, S. Sakurai, S. Kuriyama [et al.] // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34, N 3. – P. 805–811.
32. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension : varices and variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis / G. Garcia-Tsao // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120, N 3. – P. 726–748.
33. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and longterm prognosis of cirrhosis / J. Albrades, I. Tarantino, J. Turnes [et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 37, N 4. – P. 902–908.
34. In vivo genetransfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats / M. Vandecasteele, A. Omasta, S. Janssens [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 51, N 3. – P. 440–445.
35. Laennec Rene-Theophile-Hyacinthe Traite de l'auscultation Mediate et des Maladies du Poumon et du Coeur / Rene-Theophile-Hyacinthe Laennec. – Paris : Chaude. – 1819.
36. Micano C. Portal Hypertension / C. Micano, G. Garcia-Tsao // *Gastroenterol. Clin. North. Amer.* – 2010. – Vol. 39, N 3. – P. 681–695.
37. Munshi M. K. The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis / M. K. Munshi, M. N. Uddin, S. S. Glaser // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2011. – Vol. 236, N 5. – P. 557–566.
38. NCX-1000, a nitric oxidereleasing deriviate of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepineprine induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver / S. Fiorucci, E. Antonelli, V. Brancaleone [et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39, N 9. – P. 932–939.
39. Nitroflurbiprofen, a Nitric oxide releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats / W. Laleman, L. Van Landeghem, I. Van Der Elst [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, N 12. – P. 709–719.
40. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension / M. Martell, M. Coll, N. Ezkurdia [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 2, N 6. – P. 208–220.
41. Proteasome inhibition induces hepatic stellate cell apoptosis / A. Anan, E. Baskin-Bey, S. Bronk [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, N 4. – P. 335–344.
42. Randomized comparison of longterm losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis / J. Gonzales-Albrades, A. Albilos, R. Banares [et al.] // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121, N 7. – P. 382–388.
43. Relaxin receptor expression in hepatic stellate cells and in cirrhotic rat liver tissue / R. G. Bennett, K. J. Mahan, M. J. Gentry-Nielsen [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 41, N 10. – P. 185–189.
44. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation bycombined vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor and platelet derived growth blockade in rats / M. Fernandez, M. Mejias, E. Garcia-Pras [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 1208–1217.
45. Rockey D. C. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance / D. C. Rockey, R. A. Weisiger // *Hepatol.* – 1996. – Vol. 24, N 9. – P. 233–240.
46. Role of angiotensin II in liver fibrosis-induced portal hypertension and therapeutic implications / A. Lugo-Baruqui, J. Mucoz-Valle, S. Aravalo-Gallegos [et al.] // *J. Hepatol. Res.* – 2010. – Vol. 40, N 1. – P. 95–104.
47. The effect of endothelin and its antagonist Bosentan on hemodynamics and microvascular exchange in cirrhotic rat liver / J. Reichen, A. Gerbes, M. Steiner [et al.] // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 18, N 3. – P. 1020–1030.
48. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats / M. Morales-Ruiz, P. Cejduo-Martn, G. Fernandez-Varo [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125, N 12. – P. 522–531.

Стаття надійшла до редакції журналу 18 липня 2016 р.

Лікування хворих на цироз печінки з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень: модифікований алгоритм, його ефективність

М. Р. Ферко

Розглянуто актуальну проблему сучасної медицини лікування хворих на цироз печінки, а саме, вдосконалення алгоритму та підвищення ефективності лікування з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії та синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень. Удосконалений комплексний диференційований патогенетично обґрунтований індивідуалізований етапний алгоритм лікування хворих на цироз печінки з урахуванням ступеня важкості портальної гіпертензії, синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, їх ускладнень ефективний у 81,6 % хворих та на 13,3 % ($p < 0,05$) за цінністю перевищує загальноприйнятую методика (наказ МОЗ України від 13.06.2005 р., № 271).

Констатовано, що комплексне лікування хворих на цироз печінки за вдосконаленим алгоритмом, у якому враховуються ступені важкості портальної гіпертензії та синтропічні коморбідні позапечінкові ураження, а також їх ускладнення, є ефективнішим за загальноприйняте за результатами оцінки як динаміки клінічно-лабораторних та інструментальних показників, так і якості життя хворих.

Ключові слова: лікування хворих на цироз печінки, портальна гіпертензія, синтропічні коморбідні позапечінкові ураження.

Treatment of the Cirrhotic Patients Considering Portal Hypertension Severity Degree and Comorbid Syntropic Extrahepatic Lesions, their Complications: Modified Algorithm, its Effectiveness

M. Ferko

Intraduction. Liver cirrhosis is one of the most difficult diseases in the world to the diagnosis and treatment of which special attention is paid. The prevalence of liver cirrhosis and mortality caused by it is very different across countries and tends to increase. The incidence of liver cirrhosis increased over the past 10 years in developed countries in 10.0-15.0 %. Information on mortality due to the liver cirrhosis is ambiguous - from 8 to 80 per 100 thousand population.

It was learned that liver cirrhosis is not limited by the injury of hepatobiliary system, but also extends to other organs and systems that can be considered as cirrhotic disease of the whole organism with involvement into the pathological process of various organs and systems of the human body, interpreted as syntropic comorbid lesions, which in most of the cases cause temporary, and in the future - sustainable abnormal function, disability, often - death of the patient.

Today it is premature to assume that the problem of treatment of the cirrhotic patients is solved due to the fragmentary information, obtained using a variety of different models in experimental and clinical conditions, ignoring the severity of portal hypertension and syntropic comorbid extrahepatic lesions and their complications, does not allow to affect substantially on the treatment effectiveness of these patients, improve their quality of life. This determines the relevance, medical, social and economic significance, and also the need for the improvement of the principles and increase the efficiency of complex differential treatment of the cirrhotic patients considering the severity degree of portal hypertension and comorbid syntropic extrahepatic lesions and their complications that are still not performed.

The **aim** of our study was to improve the algorithm and increase the treatment effectiveness of patients with liver cirrhosis taking into account the severity degree of portal hypertension and comorbid syntropic extrahepatic lesions and their complications.

Materials and methods. After obtaining written consent in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the European Convention on Human Rights and Biomedicine and Legislation of Ukraine into the study in randomized manner with the preliminary stratification by the presence of liver cirrhosis were involved 240 patients 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.

According to the results of an ultrasound dopplerfloumetric examination of the abdominal cavity vessels, all the patients were stratified into three groups: the first – patients with I degree portal hypertension - 122 persons [33

women (27.0 %) and 89 men (73.0 %), aged 21 to 78 years (average age $46,4 \pm 1,0$ years), including 78 patients (57.4 %), for which a comprehensive differentiated treatment with the help of modified by us algorithm was conducted (experimental group) and 44 patients (42.3 %), for which there was conducted a comprehensive treatment due to the conventional method (Order of the MPH of Ukraine from 13.06.2005, N 271 - the control group), the second – patients with II degree portal hypertension - 57 patients [14 women (24.6 %) and 43 men (75.4 %) aged 27 to 66 years (average age $48,2 \pm 1,3$ years), including 26 persons (19.1 %) - experimental group and 31 patients (29.8 %) - control group], the third group - patients with III degree portal hypertension - 61 patients [18 women (29.5 %) and 43 men (70.5 %) aged 29 to 73 years (average age $50,2 \pm 1,3$ years), including 32 patients (23.5 %) - experimental group and 29 patients (27.9 %) - the control group]. The criteria for evaluating the treatment results were as follows: excellent result - recovery; good result - a significant improvement, most values of the indices returned to normal; satisfactory result - a slight improvement, some values of indices have improved; bad result - no improvement and a very bad result - deterioration or transformation into cancer. For the direct assessment of the life quality of the patients with cirrhosis, we used a questionnaire MOS 36-Item Short-Form Health Survey, created by J. E. Ware in 1992.

Results and discussion. In accordance with the aim, we have developed a comprehensive differentiated pathogenetically grounded individualized landmark treatment algorithm for the patients with liver cirrhosis taking into account the severity degree of portal hypertension, syntropic comorbid extrahepatic lesions and their complications. It was found that it is effective in 93.6% of the patients, as well as in 9.5 % ($p < 0,05$) for the value exceeds the conventional method (Order of the MPH of Ukraine from 13.06.2005, N 271). According to the results of our study, we can say that the improved algorithm for the treatment of patients with liver cirrhosis and a common methodology gives a positive result, but in terms of qualitative and quantitative indices, generally accepted medical complex is significantly inferior to modified by us algorithm.

Conclusions. Treatment of the patients with liver cirrhosis according to the modified by us algorithm is effective for the results of evaluation of physical parameters and quality of life. It must be comprehensive, that, except of the impact on the etiological factor, its main pathogenetic links, commits to take into account the severity of portal hypertension and the presence of syntropic comorbid extrahepatic lesions and their complications.

Keywords: treatment of the cirrhotic patients, portal hypertension, comorbid syntropic extrahepatic lesions.