**Самогальська Олена Євгенівна. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування цирозів печінки : Дис... д-ра наук: 14.01.36 – 2007**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Самогальська О.Є. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування цирозів печінки. –**Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. - Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2007.  У дисертаційній роботі наведено результати комплексного дослідження клінічних проявів, біохімічних показників, стану системи перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, ендотоксикозу, імунного статусу, цитокінового профілю, продуктів обміну сполучної тканини в 298 хворих на цироз печінки алкогольного, вірусного, алкогольно-вірусного генезу і при неалкогольній жировій хворобі печінки. Розроблено прогностичні критерії при хронічній патології печінки різного генезу. Доведено дозозалежний ефект при призначенні тіотриазоліну в комплексній терапії невірусних і декомпенсованого вірусного цирозів печінки. Обгрунтовано доцільність використання комбінації тіотриазоліну і азатіоприну в експерименті і у хворих на субкомпенсований цироз печінки невірусного генезу, тіоцетаму при цирозах печінки з явищами печінкової енцефалопатії. | |
| |  | | --- | | У дисертації подано теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми, яке полягає в з’ясуванні особливостей розвитку та прогресування цирозу печінки різної етіології, що дозволило розробити алгоритм діагностики з визначенням неінвазивних маркерів прогресування патологічного процесу в печінковій тканині, розробці методів диференційованого лікування з застосуванням різних доз тіотриазоліну, його комбінації з азатіоприном (при невірусному цирозі печінки), тіоцетаму при печінковій енцефалопатії.   1. В обстежених хворих на цироз печінки середня тривалість захворювання печінки від перших симптомів до діагностики цирозу за анамнестичними даними становила (2,08+0,85) роки, при цьому у 41,25 % хворих - до 0,5 року. Найбільша вираженість абдомінально-больового і астеновегетативного синдрому спостерігалася при вірусній етіології цирозу печінки, диспепсичного, портальної гіпертензії і печінкової енцефалопатії – при алкогольній. Явища гастропатії виникали у 93,75 % хворих, міокардіодистрофії – у 67,08 %, зміни мінеральної щільності кісткової тканини – у 74,42 %. Частота змін мінеральної щільності кісткової тканини корелювала з наростанням декомпенсації процесу, вираженість відповідала остеопенії ІІІ ст. У хворих на цироз печінки з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини спостерігалося вірогідне підвищення рівня малонового діальдегіду, із максимальним його значенням при наявності остеопенії ІІІ ст. і остеопорозу. При наявності остеопорозу відмічаються вірогідні зміни індексу ендогенної інтоксикації еритроцитів порівняно з хворими з остеопенією різного ступеня: (76,30±2,42) % проти (46,92±3,87) %. 2. Перебіг хронічної печінкової патології супроводжувався вираженим дисбалансом окисно-відновної системи, найбільш значущим при алкогольно-вірусній етіології процесу. Поглиблення дисбалансу спостерігалося при формуванні цирозу печінки і його подальшому прогресуванні. При декомпенсованому цирозі втрачався кореляційний зв’язок між рівнем продуктів перекисного окислення ліпідів і біохімічними маркерами цитолітичного синдрому, водночас, незалежно від компенсації процесу, визначався виражений прямий кореляційний зв’язок маркерів анаболізму сполучної тканини з рівнем малонового діальдегіду і зворотній – із супероксиддисмутази, що дозволяє запропонувати підвищення рівня малонового діальдегіду більше як в 2 рази і співвідношення рівня малонового діальдегіду до супероксиддисмутази більше 0,12 як несприятливі прогностичні критерії при хронічних захворюваннях печінки. 3. В обстежених хворих зафіксовано значне підвищення рівня індексу ендогенної інтоксикації еритроцитів - у 1,8 рази порівняно з практично здоровими (p<0,05), а рівнів середньомолекулярних пептидів обох видів – у 1,6 рази (p<0,05), що є свідченням виражених проявів ендотоксикозу при хронічній патології печінки. Більш вірогідними змінами відрізнялися показники ендогенної інтоксикації у хворих на алкогольно-вірусний цироз і при неалкогольній жировій хворобі печінки, що свідчить про значну роль ендотоксемії при їх формуванні. Поглиблення ендогенної інтоксикації, як і наростання інтенсифікації перекисного окислення ліпідів, відмічалося при декомпенсації цирозу печінки. Встановлений сильний кореляційний зв’язок показників ендотоксикозу з маркером колагеноутворення оксипроліном дозволяє рекомендувати використання цих показників як маркерів фібротизації печінкової тканини і для прогнозування перебігу цирозу печінки. 4. Цироз печінки супроводжувався вірогідними змінами з боку імунного статусу, відмінними залежно від етіології: при алкогольно-вірусній - найістотніші зміни клітинної ланки і імунорегуляторного індексу, при вірусній - вірогідно відрізнялися зміни з боку гуморальної ланки, алкогольний характеризувався найвищим рівнем IgA, при неалкогольній жировій хворобі печінки зміни з боку імунного статусу були найменшими. В усіх етіологічних групах відмічено значне підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів у 3,3-4,2 рази. Виявлене при цирозі печінки пригнічення клітинної ланки імунітету пов’язане з впливом етіологічного фактору (вірусна інфекція, алкоголь), оксидативним стресом, вираженим ендотоксикозом. Виявлено зворотній кореляційний зв’язок між рівнем оксипроліну і показниками клітинної ланки, поряд із цим – сильний прямий кореляційний зв’язок оксипроліну з рівнем циркулюючих імунних комплексів. Таким чином, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів більше як в 3 рази може використовуватися як негативна прогностична ознака перебігу цирозу печінки. 5. При цирозі печінки спостерігалося значне підвищення рівня прозапальних цитокінів на тлі пригнічення клітинної ланки імунітету і значної активізації процесів перекисного окислення ліпідів і ендогенної інтоксикації. Аналіз взаємозв’язку між прозапальними цитокінами і оксипроліном виявив сильний прямий кореляційний зв’язок із рівнем ФНП- (г=0,827; р<0,05), ІЛ-1 (г=0,794; р<0,05), що підтверджує значення даних цитокінів як маркерів фібротичних процесів. 6. При хронічних дифузних захворюваннях печінки встановлено високу активність процесів анаболізму колагену, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту в крові білковозв’язаного оксипроліну відносно практично здорових осіб. Залежно від етіології: при алкогольному цирозі печінки - на 74,40 %, при вірусному – на 36,18 %, при алкогольно-вірусному – на 54,02 %, при неалкогольній жировій хворобі печінки – на 53,31 %. Рівень продуктів катаболізму сполучної тканини був вірогідно знижений у всіх групах, що свідчить про переважання процесів колагеноутворення над катаболізмом сполучної тканини при цирозах печінки різної етіології. При цьому втрачався кореляційний зв’язок оксипроліну з основними показниками цитолітичного і мезенхімального синдромів із наростанням декомпенсації процесу. 7. У результаті аналізу особливостей перебігу алкогольної хвороби печінки виділено наступні прогностичні критерії: при алкогольному хронічному гепатиті - біохімічні маркери цитолізу; зміни в системі перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту (малоновий діальдегід/супероксиддисмутаза > 0,05); вірогідне пригнічення клітинної ланки імунітету; вірогідний підйом рівня циркулюючих імунних комплексів; вірогідне підвищення рівня оксипроліну при зниженні церулоплазміну. При алкогольному цирозі печінки це - диференційований підхід до біохімічних маркерів цитолізу (підйом рівня білірубіну, трансаміназ, лужної фосфатази використовувати тільки при компенсованому цирозі); малоновий діальдегід/супероксиддисмутаза > 0,10; вірогідне пригнічення клітинної ланки імунітету, зниження імунорегуляторного індексу; вірогідний підйом рівня циркулюючих імунних комплексів; вірогідне підвищення рівня оксипроліну при зниженні церулоплазміну. 8. У хворих на цироз печінки при використанні тіотриазоліну виявлено його дозозалежний ефект. Завдяки вираженому антиоксидантному впливу, мембраностабілізуючому ефекту препарату, поряд із клінічною ремісією у хворих на цироз печінки спостерігалася нормалізація маркерів фібротичних процесів або вірогідне їх зниження і стабілізація цих позитивних зрушень протягом 6 місяців. За шкалою SF-36 виявлено достовірне покращення якості життя хворих. Проведені через 1 рік у хворих з остеопатією дослідження стану мінеральної щільності кісткової тканини виявили позитивну динаміку показників, що може бути обумовлено покращенням функції печінки і, як наслідок, мінерального обміну. 9. Безпечність призначення комбінації тіотриазоліну і азатіоприну була доведена в експерименті на моделі печінково-клітинної недостатності, створеної на білих статевозрілих щурах. У клінічному дослідженні виявлено вірогідне покращення або нормалізацію рівня біохімічних показників, імунного статусу, значне зниження рівня оксипроліну, стабільні протягом одного року. За показниками опитувальника SF-36 виявлено достовірне покращення якості життя хворих. Аналіз впливу тіоцетаму на прояви печінкової енцефалопатії виявив їх значний регрес в результаті одномісячного курсу терапії. | |