

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби

на тему: «Особливості ураження серцево-судинної системи у хворих на
хронічний гепатит»

Виконав: студент 6 курсу, 24 групи
Медичний факультет, спеціальність
«Медицина»

Йоник Володимир Володимирович

Керівник: доктор медичних наук, професор
кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Присяжнюк Василь Петрович

Рецензент: к.мед.н., доцент закладу вищої
освіти кафедри внутрішньої медицини,
фізичної реабілітації та спортивної
медицини

Гінгуляк Олександр Миколайович

Рецензент: к.мед.н., доцент закладу вищої
освіти кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб

Павлюкович Наталія Дмитрівна

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)	10
1.1. Неалкогольний стеатогепатит - визначення, етіологія, фактори ризику, поширеність	10
1.2. Аутоімунний гепатит - визначення, етіологія, патогенез, поширеність	12
1.3. Медикаментозний гепатит - етіологія, патогенез, поширеність	13
1.4. Етіологія та поширеність цирозу печінки	17
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	28
2.1. Клінічна характеристика хворих	28
2.2. Методи дослідження	29
2.2.1. Визначення біохімічних параметрів крові, показників ліпідного профілю.....	29
2.2.2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та ехокардіографічне дослідження	29
2.3. Методи статистичної обробки матеріалу	31
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ, ПАРАМЕТРІВ УЛЬТРА-	32

СОНОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

3.1. Особливості біохімічних показників, ліпідного профілів крові у хворих на хронічний гепатит	32
3.2. Особливості ультрасонографічних параметрів печінки та серця у хворих на хронічний гепатит	36
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
ВИСНОВКИ.....	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

TGF	– трансформуючий фактор росту
TNF	– фактор некрозу пухлин
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АХП	– алкогольна хвороба печінки
ВГВ	– вірус гепатиту В
ВГС	– вірус гепатиту С
ГГТ	– γ -глутамілтрансфераза
ІМТ	– індекс маси тіла
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм
КДР	– кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КСО	– кінцевий систолічний об'єм
КСР	– кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ЛФ	– лужна фосфатаза
МАСХП	– метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
СГ	– стеатогепатит
ТЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТЗСЛШс	– товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу
ТМШПд	– товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ТМШПс	– товщина міжшлуночкової перетинки в систолу
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФВ	– фракція викиду
ХГ	– хронічний гепатит

ХДЗП – хронічні дифузні захворювання печінки
ЦП – цироз печінки

ВСТУП

Актуальність теми. До хронічних дифузних захворювань печінки відносять хронічні гепатити асоційовані з вірусами гепатитів В і С, алкогольне ураження печінки, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, гемохроматоз, хвороба Вільсона, аутоімунний гепатит, первинний біліарний та склерозуючий холангіти, тощо (Cioarca-Nedelcu R et al., 2024).

Значного поширення останніми десятиліттями набула метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки. За підрахунками, майже 30% населення США або 100 мільйонів осіб мають ознаки її початкової стадії – стеатозу печінки (Saiman Y et al., 2022; Vaz K et al, 2023; Cao L et al., 2024). Неалкогольний стеатогепатит – це наступна стадія метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки, яка характеризується приєднанням запального процесу у печінковій паренхімі, є однією з основних причин хронічних дифузних захворювань печінки в усьому світі (Brar G et al., 2019). Хронічний запальний процес в печінці є основним етіологічним фактором виникнення фіброгенезу печінки, який може прогресувати із формуванням цирозу печінки (Antar S et al., 2023).

Актуальним залишається алкогольне ураження печінки, яке посідає одне з провідних місць за поширеністю (Харченко Н та співавт., 2024) та є однією з найчастіших причин розвитку цирозу печінки (Wang P et al., 2023). Існують певні регіональні відмінності серед найбільш частих причин цирозу печінки: у Європі та Сполучених Штатах Америки алкогольна хвороба печінки є його основною причиною, за нею слідує хронічний вірусний гепатит В та С та метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки. У багатьох країнах Африки та Азії хронічний вірусний гепатит залишається основною причиною цирозу печінки (Hackl C et al., 2016).

У 2019 році цироз печінки був причиною 2,4% смертей у всьому світі. Орієнтовна кількість смертей, пов'язаних із цирозом печінки, у 2019 році в усьому світі становила 1 472 000. Відбулося збільшення на 10% порівняно з 2010 роком. Абсолютна кількість смертей, пов'язаних із цирозом, найнижча в регіоні Східного Середземномор'я, а найвищою – у Південно-Східній Азії (Huang DQ et al., 2023).

Порушення системної гемодинаміки при цирозі печінки корелюють із прогресуванням фіброгенезу в печінці (Šimić S et al., 1993; Nagao K et al., 2023). Вони призводять до розвитку функціональної недостатності практично усіх органів (Байло А, 2021; Чуклін С та співавт., 2024).

Серцева недостатність у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки прогресує внаслідок поступових дистрофічних змін у міокарді, які розвиваються у результаті ендотоксемії, активації прозапальних та профіброгенних цитокінів, змінами гемодинамічних показників (Miyamoto R et al., 2023). У пацієнтів з цирозом печінки змінюються структура і функції серця. Розвивається ремоделювання міокарда, збільшується маса міокарда, змінюються структурно-функціональні характеристики шлуночків серця (Venner MFGHM et al., 2015; Buzas R et al., 2024).

Важливим є дослідження змін серцево-судинної системи у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки на етапі до розвитку цирозу печінки, з метою вчасної їх діагностики та подальшої корекції.

Мета дослідження.

Визначити за допомогою ретроспективного дослідження особливості ураження серцево-судинної системи у хворих на хронічний гепатит.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості біохімічних маркерів функцій печінки, нирок та ліпідного профілю у пацієнтів із хронічним гепатитом та практично здорових осіб.

2. Дослідити особливості змін ультрасонографічних параметрів печінки у пацієнтів із хронічним гепатитом порівняно з практично здоровими особами.

3. Вивчити особливості ураження серцево-судинної системи у хворих на хронічний гепатит за даними ехокардіографічного дослідження.

Об'єкт дослідження.

Медичні карти стаціонарного хворого пацієнтів із хронічним гепатитом та результати біохімічного аналізу крові, ліпідограми, параметри ультрасонографічного дослідження печінки та ехокардіографії практично здорових осіб.

Методи дослідження. Ретроспективний аналіз результатів лабораторно-інструментальних методів досліджень, бібліосемантичні, статистичні.

Наукова новизна. Результати магістерської кваліфікаційної роботи доповнили сучасні знання про особливості уражень серцево-судинної системи у хворих на хронічний гепатит.

Практичне значення результатів. Одержані результати дозволять краще розуміти зміни серцево-судинної системи у хворих на хронічний гепатит і, відповідно, посприяють їх більш ранньому виявленню та корекції.

Особистий внесок здобувача.

Автором разом з науковим керівником обрано тему роботи, самостійно проведено аналіз літературних джерел. Магістрант самостійно провів підбір медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів із хронічним гепатитом та результатів лабораторно-інструментальних досліджень практично здорових людей, здійснив статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, написав розділи роботи, підготував та оформив матеріали до друку. Висновки сформульовані спільно з науковим керівником.

Структура та обсяг магістерської кваліфікаційної роботи.

Матеріали викладено на 61 сторінці машинописного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, розділів: “Клінічна характеристика хворих та методи дослідження”, “Результати власних досліджень”, “Аналіз та узагальнення отриманих результатів”, висновків, списку використаних джерел, що включає 104 бібліографічних описів, серед яких 25 робіт українською, 79 робіт англійською мовами. Робота ілюстрована 11 рисунками та 4 таблицями.

РОЗДІЛ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)

1.1. Неалкогольний стеатогепатит - визначення, етіологія, фактори ризику, поширеність

Неалкогольний стеатогепатит- це форма метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) та одна з основних причин хронічних захворювань печінки в усьому світі [37]. За підрахунками, майже 30% населення США або 100 мільйонів осіб мають стеатоз печінки [91].

Факторами ризику виникнення неалкогольного стеатогепатиту та подальшого його прогресуванню до цирозу є збільшення маси тіла, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, менопауза та генетичні захворювання [36, 37, 82]. Вивчається роль естрогену як захисного механізму оскільки жінки в пременопаузі або на замісній гормональній терапії рідше хворіють стеатогепатитом. Підтримка здорового мікробіому кишківника також вважається захисним механізмом від виникнення стеатогепатиту [54].

Специфічних ознак чи симптомів на ранніх стадіях неалкогольного стеатогепатиту немає. При появі прогресуючого фіброзу, портальної гіпертензії або дисфункції печінки, з'являться специфічні симптоми печінкової декомпенсації (асцит, спленомегалія, еритема долонь, печінкова енцефалопатія та жовтяниця) [39].

Діагностується стеатогепатит коли при мікроскопічному дослідженні більше 5% гепатоцитів містять жир. Під час стеатозу краплі жиру в основному складаються з тригліцеридів для посиленого накопичення та зберігання жирних кислот [54, 89].

Також в подальшому визначають швидкість прогресування фіброзу за шкалою NASH Clinical Research Network: де 0 (немає фіброзу), 1 (легкий або

помірний фіброз), 2 (перисинусоїдальний фіброз із портальним/перипортальним фіброзом), 3 (містоподібний фіброз) та 4 (цироз печінки) [51].

Основними методами лікування стеатогепатиту є:

1. Модифікація способу життя шляхом зменшення споживання жирів та вуглеводів, зі збільшенням споживання білків та клітковини.
2. Збільшення кількості фізичних вправ для зменшення маси тіла.
3. Є дослідження, які вказують, що фекальна трансплантація допомагає полегшити перебіг стеатогепатиту.
4. Застосування вітамінів з антиоксидантним ефектом (вітамін E)
5. Досліджено, що цилофексор (агоніст фарнезоїдного X-рецептора) у поєднанні з фірсокостатом (інгібітор ацетил CoA карбоксилази) має позитивний вплив при стеатогепатозі порівняно з плацебо або монотерапії одним з цих препаратів. Семаглутид в поєднанні фірсокостатом та/або цилофексором продемонстрував покращення перебігу стеатозу печінки та функції печінки порівняно з семаглутидом окремо.

Рецептор гормону щитовидної залози- β (THR- β) переважно експресується в гепатоцитах. Ресметіром є селективний агоніст THR- β та зменшує близько 30% жиру в печінці після 12 тижневого лікування [69].

1.2. Аутоімунний гепатит - визначення, етіологія, патогенез, поширеність

Аутоімунний гепатит — це захворювання печінки невідомого генезу, при якому відбувається інфільтрація печінки аутореактивними лімфоцитами, що призводить до прогресуючої деструкції печінкової паренхіми [66].

Етіологія аутоімунного гепатиту є багатофакторною, включає генетичну схильність, чинники навколишнього середовища та порушення регуляції імунної відповіді [9, 49].

Клінічні спостереження та вивчення етіології аутоімунного гепатиту привели дослідників до гіпотези, що це захворювання, як і більшість аутоімунних захворювань, є мультифакторним [66].

Вважається, що первинний патомеханізм, що лежить в основі аутоімунної атаки на гепатоцити, ініціюється факторами навколишнього середовища, серед яких токсини, фармацевтичні препарати, ксенобіотики та інші патогени, у генетично сприйнятливих осіб [95, 104].

Поширеність аутоімунного гепатиту зростає в усьому світі з частотою 1,28 випадків на 100 000 населення на рік, а сукупна поширеність за останні 10 років становить близько 27,91 на 100 000 населення [49, 97].

Аутоімунний гепатит класифікується на два типи відповідно до виду циркулюючих аутоантитіл:

1. Перший тип визначається наявністю антитіл до гладких м'язів (SMA) та/або антинуклеарними антитілами (ANA).
2. Другий тип характеризується наявністю аутоантитіл, спрямованих проти цитохрому P450 2D6 (LKM1 для антитіл проти печінково-ниркових мікросом типу 1) та/або проти формімінотрансферази-цикло-деамінази (FTCD), антитіл до цитозолю печінки типу 1 (LC1).

За клінікою аутоімунний гепатит типу 1 та типу 2 мають подібності, такі як форма перебігу, клінічні ознаки, наявність інших аутоімунних захворювань у пацієнтів або родичів першого ступеню, підвищення рівня імуноглобуліну G у

сироватці крові, гістологічні дані та сприятлива відповідь на імуносупресивні препарати.

Аутоімунний гепатит типу 2 частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих пацієнтів, пік захворюваності спостерігається задовго до статевого дозрівання. Натомість маніфестація аутоімунного гепатиту типу 2 зазвичай спостерігаються в старшому віці [20, 21, 66, 87].

Симптомами можуть бути неспецифічні ознаки такі як загальна втома, нездужання, біль у животі та артралгії. Більш серйозні прояви можуть включати жовтяницю, яка може бути ознакою гострої або хронічної печінкової недостатності [49].

Аутоімунний гепатит це діагноз виключення, який не має характерного діагностичного маркера та вимагає виключення інших захворювань (вірусного гепатиту, алкогольної хвороби печінки, неалкогольного стеатогепатиту, медикаментозного гепатиту, хвороби Вільсона та спадкового гемохроматозу). Тому для встановлення діагнозу важлива співпраця гепатологів, лаборантів та патологоанатомів [62].

Діагноз аутоімунного гепатиту ґрунтується на характерних клінічних та лабораторних результатах (підвищений рівень печінкових ферментів та гіпергаммаглобулінемія), наявності специфічних аутоантитіл та характерних гістологічних ознак [62].

За результатами біопсії печінки, виявляються такі гістологічні ознаки як лімфоплазмочитарний вал, емпериполез (вторгнення одного неущожденного лімфоцита в гепатоцит) та розетки гепатоцитів [63].

При легкому перебігу аутоімунного гепатиту при певних діагностичних критеріях є рекомендації не розпочинати активні лікувальні заходи, особливо у пацієнтів старшого віку або з тяжкими супутніми захворюваннями. Однак захворювання може прогресувати та сприяти виникненню симптомів, які потребують лікування.

Без лікування слід проводити ретельний моніторинг трансаміназ та імуноглобуліну G кожні 3–6 місяців, щоб виявити можливе ускладнення

захворювання, також можна використовувати неінвазивні методи визначення фіброзу печінки, такі як транзиторна еластографія для додаткового контролю стану печінки

Терапія стероїдами є основною лінією у лікуванні для індукції ремісії. Лікування стероїдами, у більшості випадків, можна розпочинати в комбінації з азатиоприном. Рекомендовано розпочати з початкової дози преднізолону 0,50–1,00 мг/кг на день. Враховуючи значні побічні ефекти стероїдної терапії, лікування має мати достатній протизапальний ефект та бути мінімально шкідливим індивідуально для кожного пацієнта [21, 86].

1.3. Медикаментозний гепатит - етіологія, патогенез, поширеність

Пацієнти з різними захворюваннями печінки мають підвищений ризик виникнення медикаментозного гепатиту через роль печінки в метаболізмі лікарських засобів. Також через зниження функції печінки відбувається зменшення синтезу альбумінів, що призводить до зниженню зв'язування ліків [16, 53].

Медикаментозний гепатит може виникати внаслідок прямої гепатотоксичності або в результаті ідіосинкратичної гепатотоксичності. Типові латентні періоди становлять 1–5 днів при прямій та 5–90 днів при ідіосинкратичній гепатотоксичності [65].

Медикаментозний гепатит може бути результатом прямої токсичності ксенобіотиків або їх метаболітів або опосередковано через аномальну відповідь імунної системи. Пряме пошкодження виникає, коли токсичні сполуки пригнічують або блокують нормальні функції гепатоцитів або коли негативно впливають на жовчні протоки. Асептичне запалення (генероване без вторгнення патогену) може виникнути, коли пошкоджені клітини вивільняють прозапальні медіатори, які залучають лейкоцити та ініціюють каскад імунної відповіді. Стрес, що виникає внаслідок цих імунних процесів та запалення, зрештою призводить до загибелі гепатоцитів. Імуноопосередковані реакції також можуть виникати у вигляді активації дендритних клітин у печінці та активності Т-клітин CD4+ [11, 19, 79].

Частота медикаментозного ураження печінки становить 14–19 випадків на 100 000 осіб [28].

Перебіг медикаментозного гепатиту варіюється від безсимптомного перебігу з лише незначним підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) до жовтяниці, енцефалопатії та гострої печінкової недостатності [5, 28].

Єдиним біомаркером, запропонованим для діагностики медикаментозного гепатиту є білковий АРАР-цистеїн (АРАР-CYS) [79].

Першочерговим аспектом лікування є припинення дії шкідливого препарату. Глюкокортикоїди не завжди рекомендуються, хоча вони можуть мати значення у пацієнтів з особливостями реакцій гіперчутливості та ураженням багатьох органів.

У важких випадках слід розглянути можливість трансплантації печінки [65].

Лікарсько-індукований аутоімунний гепатит є специфічним фенотипом ідіосинкратичного медикаментозного гепатиту з ознаками, які неможливо відрізнити від аутоімунного гепатиту, оскільки він має спільні серологічні маркери та гістологічні результати з аутоімунним гепатитом. За оцінками, на лікарсько-індукований аутоімунний гепатит припадає 2–18 % з всіх випадків аутоімунного гепатиту [96].

1.4 Етіологія та поширеність цирозу печінки

До хронічних патологій печінки відносяться вірусні гепатити В і С, алкогольне ураження печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, гемохроматоз, хвороба Вільсона, аутоімунний гепатит, первинний склерозуючий холангіт та первинний біліарний цироз [1, 8, 42].

Фіброз печінки є важко діагностованим процесом, особливо на початкових стадіях через відсутність клінічних ознак [50]. Цироз печінки є кінцевою стадією фіброзу печінки. Це дифузний процес ураження печінки, який є необоротним на пізніх стадіях захворювання [58, 94].

Поширеність цирозу печінки сягає 250 випадків на 100 000 населення [58].

Етіологічними чинниками виникнення цирозу печінки є хронічний вірусний гепатит В (ВГВ), вірусний гепатит С (ВГС), алкогольний стеатогепатит, стеатотична хвороба печінки (СХП), а також аутоімунні та генетичні захворювання [3, 17, 18, 90].

У 2016 році понад 40 000 американців померли через ускладнення, пов'язані з цирозом печінки, що зробило його 12-ю основною причиною смерті в Сполучених Штатах Америки [94].

У 2019 році цироз печінки був причиною 2,4% смертей у всьому світі. Орієнтовна кількість смертей, пов'язаних із цирозом печінки, у 2019 році в усьому світі становила 1 472 000. Відбулося збільшення на 10% порівняно з 2010 роком. Абсолютна кількість смертей, пов'язаних із цирозом, найнижча в регіоні Східного Середземномор'я (146 000), а найвищою – у Південно-Східній Азії (443 000) [60].

Існує безліч причини цирозу печінки: у Європі та Сполучених Штатах Америки алкогольна хвороба печінки є основною причиною цирозу печінки, за нею, за поширеністю, слідує хронічний вірусний гепатит В та С та неалкогольна жирова хвороба печінки. У багатьох країнах Африки та Азії хронічний вірусний гепатит залишається основною причиною цирозу печінки [7, 58].

Поширеність інфекції ВГВ та ВГС серед пацієнтів з цирозом печінки була оцінена у великому систематичному огляді та мета-аналізі 520 досліджень.

У всьому світі серед осіб із цирозом 42% мали інфекцію ВГВ і 21% мали інфекцію ВГС. За регіонами ВООЗ поширеність інфекції ВГВ серед пацієнтів з цирозом печінки була найвищою в регіоні Західної частини Тихого океану (59%) і найнижчою в Америці (5%), тоді як найвища поширеність інфекції ВГС серед пацієнтів з цирозом печінки була у Східному Середземномор'ї (70%), а найнижча – в Африці та Західній частині Тихого океану (обидва по 13%). Частка пацієнтів із цирозом печінки та інтенсивним вживанням алкоголю була високою в Європі (16–78%) та Америці (17–52%) і загалом нижчою в Азії (0–41%). Поширеність СХП серед пацієнтів з цирозом печінки коливалися від 2% у Південній Кореї та Бразилії до 18% у Канаді [60].

Хронічний ВГС вражає близько 70 мільйонів людей у всьому світі та залишається провідною причиною гепатоцелюлярної карциноми та трансплантації печінки. У 20–30% пацієнтів, інфікованих ВГС, цироз печінки розвивається протягом 25–30 років [43, 90].

За прогнозами, глобальний тягар декомпенсованого цирозу печінки, асоційованого з вірусом гепатиту С (ВГС), зросте з приблизно 148 000 випадків у 2020 році до 174 000 у 2030 році. Проте прогнозується, що кількість випадків захворювання на 100 000 населення залишатиметься відносно стабільною. Також надано оцінку поширеності інфекції ВГС, яка вказує на те, що глобальна ціль ліквідації гепатиту до 2030 року навряд чи буде досягнута, якщо поточні тенденції збережуться [60].

Незважаючи на наявність ефективної вакцини, хронічна інфекція ВГВ все ще вражає приблизно 260 мільйонів людей, переважно в Африці та Азії [70, 85, 90].

Дані прогнозування захворюваності на цироз, викликаного ВГВ - обмежені. Прогнози в одному дослідженні припускають, що захворюваність на інфекцію ВГВ знизиться до 2030 року, але смертність, пов'язана з ВГВ, зросте на 39% між 2015 і 2030 роками. Більше того, незважаючи на наявність вакцин і рятівної

протівірусної терапії, інфекція ВГВ залишається недостатньо діагностованою, тому не всі пацієнти вчасно отримують протівірусне лікування [60].

В США проводили дослідження щодо прогнозування захворюваності на алкогольний цироз печінки. Результатом стало прогнозоване збільшення на 77% стандартизованої за віком частоти декомпенсованого цирозу, пов'язаного з алкоголем, з 9,9 випадків на 100 000 пацієнто-років у 2019 році до 17,5 випадків на 100 000 пацієнто-років у 2040 році, якщо поточні тенденції не зміняться [60].

Алкоголь-асоційований цироз печінки також вивчали на тваринних моделях. В одному експерименті, тварин годували виключно спиртовмісною контрольованою дієтою, в якій 36% калорій надходила з алкоголю. Після 4–12 тижнів годування у тварин розвивається легкий стеатоз печінки та запалення, що повторює хронічні моделі вживання алкоголю, які притаманні людям. Однак у цій моделі фіброз не спостерігається [35].

Кілька досліджень створили прогнози щодо тягаря цирозу печінки, пов'язаного з СХП, до 2030 року. В одному дослідженні поширеність СХП у Китаї, Франції, Німеччині, Італії, Японії, Іспанії, Великобританії та США була передбачена на основі опублікованих даних. Найменше прогнозоване збільшення поширеності компенсованих випадків цирозу печінки, асоційованого з СХП, становило 64% у Японії, а найбільше прогнозоване зростання становило 156% у Франції. Найменше прогнозоване збільшення поширеності випадків декомпенсованого цирозу, асоційованого з СХП, становило 75% у Японії, а найбільше прогнозоване зростання становило 187% у Франції [60].

СХП людини характеризується ожирінням печінки, збільшенням гепатоцитів, запаленням та фіброзом. На сьогодні жодна тваринна модель не може повністю повторити гістологію та патофізіологію СХП людини [35].

Хронічний запальний процес в печінці є основним етіологічним фактором виникнення фіброгенезу печінки.

Каскад патологічних реакцій при цирозі починається з переходу неактивних зірчастих клітин печінки (ЗКП) у активовану форму, що призводить до накопичення колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу. Тривала

стимуляція та накопичення цих матеріалів призводять до руйнування структур печінки з поступовим зниженням функції печінки.

ЗКП розташовані в перисинусоїдальному просторі (простір Діссе) між синусоїдами та гепатоцитами, як простір Діссе. ЗКП активують імунну відповідь через секрецію цитокінів і хемокинів та через взаємодію з імунними клітинами. Активація ЗКП може бути спровокована низкою факторів: хронічним запаленням печінки, активними формами кисню та цитокінами. Активовані ЗКП трансформуються в міофібробласти, які мають профіброгенні властивості; вони виділяють фактори росту та колаген типу I.

Ця теорія підтверджується клінічними спробами регресії фіброзу печінки противірусною терапією для лікування гепатиту В. Тривалі дослідження виявили, що регресія фіброзу печінки пов'язана з покращенням клінічних результатів [61].

Також існує патомеханізм розвитку цирозу при тривалому вживанні алкоголю. При хронічному вживанні алкоголю відбувається активація профіброгенних механізмів: розщеплення алкоголю в гепатоцитах до ацетальдегіду викликає вивільнення активних форм кисню (АФК). Крім того, сам метаболіт етанолу ацетальдегід є фіброгенним і індукує секрецію TGF- β [47, 102, 103].

Деякі дослідження також вказують на індукований алкоголем апоптоз гепатоцитів як механізм фіброзу печінки. Таким чином, апоптоз гепатоцитів посилюється при алкогольному пошкодженні печінки, що не тільки індукує продукцію хемокинів і прозапальних цитокінів, але індукує фагоцитоз апоптичних тілець клітинами Купфера, які стають профіброгенними та активують цитокіни як TNF α і TGF- β [74, 90].

Через непомітний на початку клінічний перебіг цирозу, його діагностують найчастіше при появі ускладнень.

Кожного року, у 5-10% пацієнтів з цирозом печінки розвивається асцит, який призводить до погіршення якості життя, більш частих госпіталізацій та

розвитку таких ускладнень як спонтанний бактеріальний перитоніт, пупкова грижа та гостре порушення дихання.

Печінкова енцефалопатія, яка виникає у 5–25% пацієнтів протягом п'яти років після діагностики цирозу, також пов'язана зі збільшенням витрат на лікування та смертністю. Є дані про 15% лікарняну смертність у пацієнтів з печінковою енцефалопатією [64, 67, 94].

Смертність хворих на цироз печінки з асцитом становить 14% протягом 1 року і 44% протягом 5 років захворювання [41].

Асцит - це накопичення рідини в черевній порожнині. Це відбувається, коли печінка незворотно ушкоджується, стан, відомий як цироз. Асцит є найпоширенішим ускладненням цирозу печінки [26, 77].

Пацієнтам з асцитом за показаннями слід проводити діагностичний лапароцентез. Потім асцитична рідина досліджується на наявність білку та на кількість лейкоцитів. Підрахунок білка може допомогти розрізнити, чи є причина асциту цирозом печінки, чи асцит спричинений іншими причинами, такими як захворювання серця чи онкопроцеси. Кількість лейкоцитів вказує на наявність інфекції в асцитичній рідині [26].

Дієта без додавання солі та сечогінна терапія є лікуванням першої лінії для пацієнтів із легким та помірним асцитом. У пацієнтів із нормальною функцією нирок комбінація спіронолактону (50–100 мг/день) та фуросеміду (20–40 мг/день) є початковою терапією.

Необхідний ретельний моніторинг рівня електролітів через можливе порушення електролітного балансу та функції нирок. У пацієнтів з напруженим асцитом слід проводити лапароцентез великого об'єму з подальшим призначенням діуретиків. Внутрішньовенне замісне введення альбуміну (100 мл 20% альбуміну на кожні 2,5 л дренованого) слід вводити під час лапароцентезу, щоб зменшити ризик розвитку гепаторенального синдрому [77].

Печінкова енцефалопатія відноситься до ряду неврологічних ускладнень, які спостерігаються у пацієнтів з цирозом печінки. Точний механізм невідомий, але вважається, що це пов'язано з надлишком циркулюючих токсинів, які

перетинають гематоенцефалічний бар'єр, включаючи аміак і глутамін. Діагноз печінкової енцефалопатії встановлюється на основі анамнезу та неврологічного огляду.

Провокаторами печінкової енцефалопатії є порушення дефекації (закрепи), інфекційні захворювання, електролітні порушення, прийом седативних препаратів та шлунково-кишкові кровотечі. Основою лікування гострої печінкової енцефалопатії є корекція провокаторів та стимулювання виведення токсинів за допомогою лактулози (перорально або через назогастральний зонд, що титрується відповідно до частоти дефекації, прагнучи до 2–3 випорожнень на день) [77].

Для діагностики цирозу печінки існують лабораторні та інструментальні методи обстеження. Інструментальні в свою чергу поділяються на неінвазивні та інвазивні.

Лабораторні методи включають загальні показники крові та специфічні біомаркери.

1. Шкала фіброзу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) — це неінвазивна оцінка, яка спочатку була розроблена для визначення наявності та відсутності розвиненого фіброзу (F3-F4) у пацієнтів з НАЖХП. Його формула включає вік, індекс маси тіла (ІМТ), рівень глюкози натще, співвідношення АсАТ/АлАТ, кількість тромбоцитів і рівень сироваткового альбуміну.

2. Індекс фіброзу-4 (FIB-4) — це неінвазивний показник, який був запроваджений для стадіювання захворювання печінки у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та вірусним гепатитом С. Його формула включає вік, АсАТ, АлАТ і кількість тромбоцитів. Пізніше FIB-4 також був застосований як маркер прогресуючого фіброзу при НАЖХП.

3. Індекс співвідношення АсАТ до тромбоцитів (APRI) — це неінвазивний показник, який спочатку був розроблений для прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з хронічним гепатитом С. Одне дослідження вивчало APRI як прогностичний біомаркер серцево-судинних ускладнень та чотири інших досліджень вивчали як прогностичний маркер на печінкові ускладнення.

4. Посилений тест на фіброз печінки (ELF) — це неінвазивний тест, розроблений і запатентований компанією, який поєднує три сироваткові біомаркери фіброзу: гіалуринову кислоту, тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (TIMP-1) і аміно-кінцевий пептид проколагену III (PIIINP).

5. Оцінка гепаметичного фіброзу (HFS) — це нещодавно розроблена формула, що включає вік, стать, AST, альбумін, оцінку гомеостатичної моделі (НОМА), цукровий діабет і кількість тромбоцитів.

6. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів є маркером прогнозу виникнення онкопроцесів, оскільки нейтрофіли мають тенденцію розширюватися як у мікрооточенні пухлини [30].

Інструментальними методами діагностики є магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ), ультразвукова діагностика (УЗД), еластографія.

МРТ зазвичай використовується для оцінки цирозу та його ускладнень. Для виявлення ранніх стадій фіброзу МРТ є недостатнім.

За допомогою звичайного МРТ можна виявити: морфологічні зміни печінки, пов'язані з цирозом. Макроструктурні зміни включають утворення вузлів на поверхні печінки, тріщини, розширення ямки жовчного міхура, збільшення бічних сегментів лівої частки та хвостатої частки. Зміни паренхіми включають фіброзні перегородки, регенеративні вузлики та сидеротичні або стеатотичні вузлики. Також можна виявити зміни, які виникають при приєднанні портальної гіпертензії, а саме спленомегалію, асцит та потовщення стінки кишки. Внутрішньовенне контрастування покращує візуалізацію змін печінки. Фібротичні зміни печінки мають специфічний характер посилення зображення з піковим посиленням на пізніх фазах (венозні).

Подібно до сонографічної еластографії, принцип МР-еластографії полягає в тому, що швидкість та довжина хвилі, що поширюється в тканині, зростає зі збільшенням щільності середовища. Фіброзна тканина має вищу щільність ніж здорова паренхіма печінки. Для виконання МР-еластографії потрібне спеціальне програмне та апаратне забезпечення.

Пристрій-привід розміщується над правою верхньою частиною живота пацієнта та генерує хвилі акустичного тиску з частотою 40-120 Гц. Ці хвилі створюють хвилі зсуву в печінці. Зображення показує механічну хвилю, яка поширюється та після відбувається генерація на кількісну карту щільності.

Порівняно з іншими методами МРТ, МРТ-еластографія більш чутлива для оцінки фіброзу та цирозу печінки порівняно з морфологічними ознаками, виявленими за допомогою звичайної МРТ [75].

Морфологічні зміни печінки, ознаки цирозу печінки та ознаки портальної гіпертензії можна виявити за допомогою КТ, але КТ менш чутлива для ранніх стадій цирозу печінки.

Перфузійна КТ може допомогти відрізнити мінімальний фіброз від проміжного фіброзу у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки [75].

УЗД є поширеним, економним, зручним та не шкідливим методом обстеження.

З цих причин його часто використовують на початковій ланці діагностики у пацієнтів з підозрою на дифузне захворювання печінки.

Результати УЗД, які свідчать про прогресування фіброзу у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки, включають зміну ехогенності паренхіми з грубою ехотекстурою та наявністю вузлів [75].

УЗД добре виявляє стеатоз (94% чутливість, 84% специфічність), але може бути менш чутливим щодо фіброзу або цирозу (для яких він чутливий від 40% до 57%) [94]. З прогресуванням цирозу спостерігається характерна гіпертрофія хвостатого та латерального сегментів із втратою об'єму правої частки печінки, тоді як у пізній фазі атрофія печінки є повною.

У проспективному порівняльному дослідженні 85 пацієнтів з гістологічно підтвердженим захворюванням печінки фіброз був достовірно виявлений при УЗД з чутливістю 57% і специфічністю 88%.

УЗД-еластографія, яка може неінвазивно оцінити щільність також набула широкого застосування у клінічній практиці. Існує два типи УЗ-еластографії: еластографія деформації та еластографія зсувної хвилі. При першому методі

здійснюється ручне натискання на печінку та в режимі реального часу оцінюється щільність тканини. Другий метод заснований на змінах еластичності печінки під тиском ультразвукових сфокусованих хвиль, які генерує апарат [75].

Шкала Чайлд-П'ю та модель термінальної стадії захворювання печінки (MELD) наразі є неінвазивними методами прогнозування перебігу цирозу печінки, проте оцінка за Чайлд-П'ю має дефект використання суб'єктивних змінних. Незважаючи на те, що результат підрахунку MELD є більш відтворюваним і точним, ніж Чайлд-П'ю він має більшу прогностичну цінність у пацієнтів з термінальною стадією [41].

Біопсія печінки та градієнт тиску в печінкових венах (HVPG) є інвазивними методами діагностики змін печінки, які здатні добре прогнозувати перебіг захворювання у пацієнтів з цирозом [41].

Декомпенсований цироз діагностується при гострій печінковій недостатності у пацієнта з цирозом та проявляється жовтяницею, асцитом, печінковою енцефалопатією, гепаторенальним синдромом та кровотечею з варикозно розширених вен. Провокується печінкова декомпенсація такими станами як інфекційні ускладнення, шлунково-кишкові кровотечі, надмірне споживання алкоголю, споживання гепатотоксичних медикаментів [77].

Смертність після 90 днів залишається високою, коливаючись від 14% при гострій декомпенсації до 50% при гострій печінковій недостатності. Механізм декомпенсації функції печінки полягає у виникненні портальної гіпертензії з спланхнологічною та системною вазодилатацією та гіпердинамічним кровообігом.

Також відіграють роль такі патологічні механізми як системне запалення, мітохондріальна дисфункція, окислювальний стрес і метаболічні зміни, які можуть призвести до пошкодження тканин і недостатності позапечінкових органів [48].

Найпоширенішими інфекційними станами у пацієнтів з декомпенсованим цирозом є спонтанний бактеріальний перитоніт, інфекції сечовивідних шляхів,

пневмонії. Грамнегативні бактерії (зокрема кишкова паличка) і грампозитивні коки є найпоширенішими збудниками інфекцій.

Спонтанний бактеріальний перитоніт виникає при інфікуванні асцитичної рідними. Симптомами є лихоманка, біль у животі, шок та енцефалопатія. Всім пацієнтам, які госпіталізовані з клінічно виявленим асцитом та декомпенсованим захворюванням печінки, слід провести діагностичний лапароцентез.

Кровотечі з варикозно розширених вен шлунка та стравоходу є поширеним явищем у пацієнтів з цирозом печінки та спричиняють високу смертність (15% 30-денної смертності). Швидке встановлення внутрішньовенного доступу та початок інфузійної та трансфузійної терапії є ключовими аспектами лікування великої варикозної кровотечі. Трансфузія препаратів крові показана при зниженні гемоглобіну < 70 г/л, з подальшим досягненням його цільового рівня 80-90 г/л.

Коагулопатія та тромбоцитопенія є поширеними у пацієнтів із цирозом печінки, тому корекція коагулопатії рекомендована таким пацієнтам [77].

Іншим ускладненням прогресуючого цирозу є гіпердинамічна циркуляція - системна гемодинамічна аномалія, яка спричинена периферичною артеріальною вазодилатацією. Вазодилатація не відбувається повсюди: в основному у спланхнологічній зоні кровообігу.

Наслідком периферичної артеріальної вазодилатації є зменшення ефективного об'єму артеріальної крові. Це викликається наступними компенсаторними реакціями: з одного боку, барорецептори активують вазоконстрикторні механізми та системні механізми утримання натрію та води, такі як ренін-альдостеронова система, симпатична нервова система та секреція аргінін-вазопресину.

Також з боку іншого, загальний об'єм крові збільшується внаслідок затримки натрію в нирках разом із стимуляцією β_1 -адренорецепторів, що сприяють збільшенню серцевого викиду. На пізніх стадіях декомпенсації серце все ще підтримує підвищений серцевий викид, хоча цього стає недостатньо для задоволення потреб системного кровообігу після прогресування захворювання

або стресових ситуацій. Порушення серцевої хронотропної та інотропної відповідей на стимуляцію симпатичної нервової системи є причиною цієї дисфункції [48].

РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого терапевтичного відділення Комунального міського підприємства “Центральна міська клінічна лікарня” Чернівецької міської ради за період з вересня по листопад 2024 року. Серед них 27 медичних карт пацієнтів з діагнозом хронічний гепатит. Ретроспективне дослідження результатів лабораторно-інструментальних методів досліджень цих пацієнтів та результатів відповідних обстежень 20 практично здорових осіб, які склали групу контролю стали основою магістерської кваліфікаційної роботи. Вік хворих коливався від 25 до 79 років. Середній вік складав $52,4 \pm 2,6$ років. Серед обстежених хворих переважали чоловіки – 27 (85,2%), жінок було 3 (14,8%).

Критерієм включення пацієнтів до дослідження був верифікований діагноз захворювання на ХГ токсично-алкогольної етіології.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: вірусні та автоімунні ХДЗП; декомпенсована серцево-судинна патологія (перенесений інфаркт міокарда, миготлива аритмія, ревматичні або вроджені вади серця, серцева недостатність ІІБ-ІІІ стадій); системні захворювання (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія); супутні захворювання в активній фазі чи стадії декомпенсації; вагітність та грудне вигодовування.

2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.2.1. Визначення біохімічних параметрів крові, показників ліпідного профілю

Показники біохімічного дослідження крові включали: загальний білірубін та його фракції, сечова кислота, загальний білок та альбумін, сечовина та креатинін, активність ферментів крові (аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ)).

Дослідження ліпідного спектру передбачало визначення вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), низької щільності (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) за стандартними методиками. Відповідно до отриманих показників ліпідного профілю розраховували індекс атерогенності.

2.2.2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та ехокардіографічне дослідження

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за допомогою апаратів фірм “GE Healthcare” (LOGIC, США), з визначенням структурних параметрів печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, нирок, розмірів судин (v. portae, v. hepatica, v. lienalis); визначенням наявності вільної рідини в черевній порожнині, з урахуванням стандартного протоколу ультразвукового дослідження печінки.

Ехокардіографічне дослідження виконане із визначенням морфометричних параметрів за методикою Asmi M.N., Walsh M.J [33]. Проводився розрахунок показників кардіогемодинаміки: діаметр аорти, лівого передсердя, кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР), товщина міжшлуночкової перетинки в систолу (ТМШПс), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд),

товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд) та товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу (ТЗСЛШс), діаметр правого шлуночка. Для кожного хворого розраховували значення фракції викиду (ФВ). За формулами вираховували функціональні показники: кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО).

$$\text{КДО} = 7,0 * \text{КДРЗ}(2,4 + \text{КДР}) \text{ (мл)}$$

$$\text{КСО} = 7,0 * \text{КСРЗ}(2,4 + \text{КСР}) \text{ (мл)}$$

2.3. Методи статистичної обробки матеріалу

З метою уніфікації вводу, зберігання та обчислення отриманих первинних даних обстежених хворих на ХГ, а також осіб групи контролю була розроблена база даних на основі програмної оболонки Microsoft Excel-2010 (©Microsoft Corp., 1992-2025). Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди та медіани, аналізом гістограм розподілу даних, за допомогою тестів Вілкоксона-Шапіро та Левене.

Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерії Манна-Уїтні.

Математична обробка отриманих даних проводилась за допомогою комп'ютерної програми PAST Version 4.3 [59]. Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ, ПАРАМЕТРІВ УЛЬТРАСОНОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

3.1. Особливості біохімічних показників, ліпідного профілів крові у хворих на хронічний гепатит

Проаналізований спектр можливих відмінностей у показниках печінкового та ниркового профілів, вуглеводного обміну у пацієнтів із ХГ та практично здорових осіб (табл. 1.1). Активність АЛТ була у 2,25 рази ($p=0,048$) вища у пацієнтів із ХГ порівняно з практично здоровими особами (рис. 1.1).

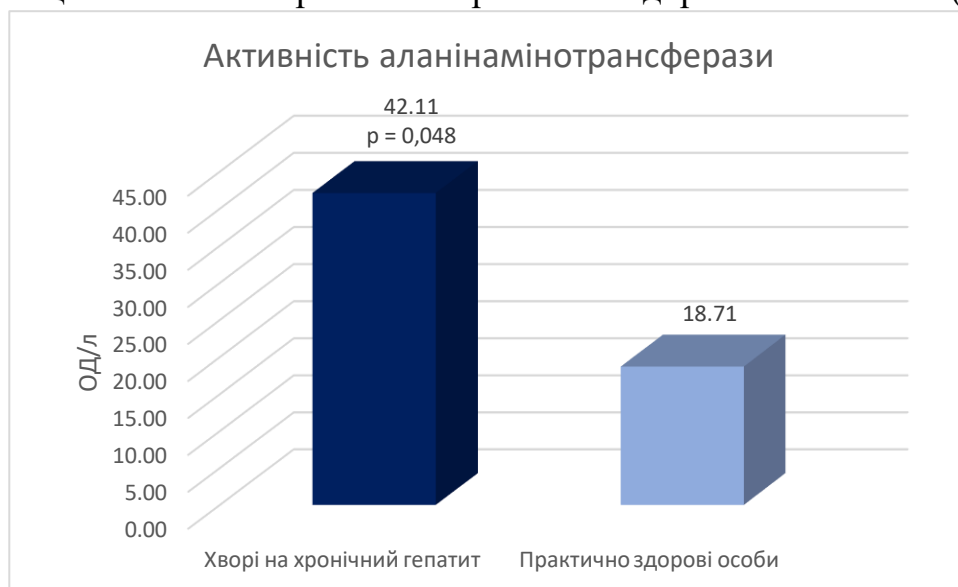


Рис. 1.1. Активність аланінамінотрансфери у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Активність аспартатамінотрансфери на 73,3% переважала у хворих на ХГ таку у практично здорових осіб із достовірністю близькою до статистично

значимої ($p=0,057$) (рис. 1.2). За іншими показниками біохімічного аналізу крові між порівнювальними групами статистично достовірної відмінності не було.

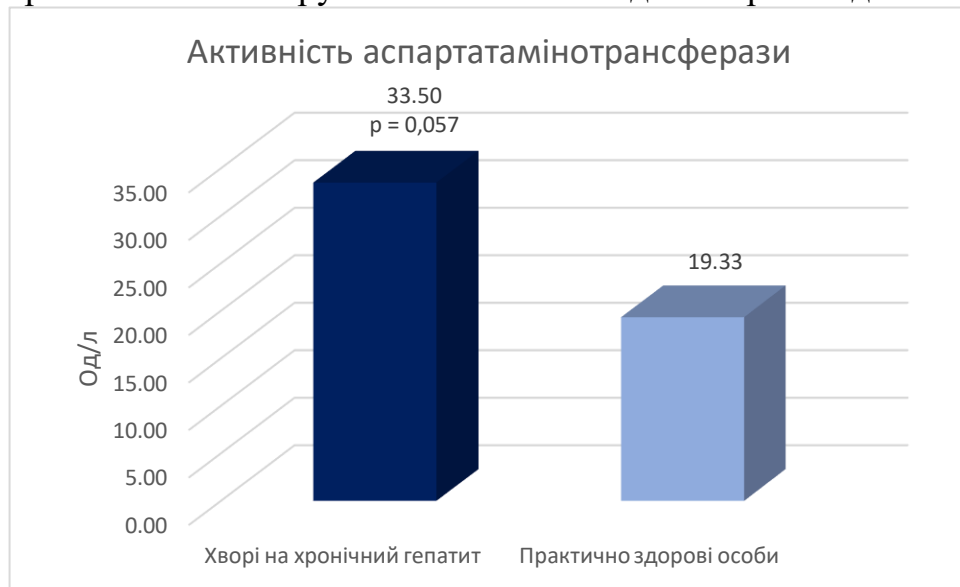


Рис. 1.2. Активність аспартатамінотрансферази у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Таблиця 1.1

Показники біохімічного аналізу крові у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Показники	Хворі на хронічний гепатит	Практично здорові особи
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,41±2,94	13,09±3,5
Прямий білірубін, мкмоль/л	6,61±1,45	3,46±0,77
Непрямий білірубін, мкмоль/л	11,57±2,78	7,43±3,20
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	42,11±10,56 $p = 0,048$	18,71±3,19
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	33,50±5,59 $p = 0,057$	19,33±2,27

Продовження таблиці 1.1

Гама-глутамілтрансфераза, ОД/л	57,26±11,89	17,70±1,50
Креатинін, мкмоль/л	92,10±4,23	85,90±7,28
Сечовина, ммоль/л	6,50±0,60	8,02±2,31
Глюкоза, ммоль/л	7,16±0,73	6,04±0,31

Примітка: р – достовірність відмінностей порівняно з практично здоровими людьми

Рівень загального білірубіну у крові пацієнтів із ХГ не був достовірно відмінним від такого у практично здорових осіб. Зазначене стосувалось також і показників прямого та непрямого білірубіну, які не були статистично відмінними від контрольних значень. Загалом середній рівень загального білірубіну не перевищував загальноприйняті референтні значення, що є одним із показників компенсованого та субкомпенсованого ХГ. Проте, більшим за норму реєстрували показник прямого білірубіну. Цей показник у пацієнтів із ХГ не перевищував відповідний у практично здорових осіб. Звертає на себе увагу суттєво вища активність ГГТ у пацієнтів із ХГ порівняно з контрольними показниками. Відмінностей із статистично доведеною достовірністю серед показників ліпідного профілю у пацієнтів із ХГ та практично здоровими особами знайдено не було (табл. 1.2).

Рівень креатиніну у пацієнтів із ХГ був незначно вищий за контрольні показники без статистично підтвердженої відмінності. Також рівень сечовини не мав статистичної різниці між двома клінічними групами. Спостерігали лише тенденцію до вищих показників загального холестеролу у хворих на ХГ та вищих значень індексу атерогенності у групі пацієнтів порівняно з практично здоровими особами.

Таблиця 1.2

Показники ліпідного профілю крові у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Показники	Хворі на хронічний гепатит	Практично здорові особи
Загальний холестерол, ммоль/л	5,21±0,23	4,64±0,30
Холестерол ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	2,83±1,52	3,00±0,23
Холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	0,30±0,04	0,80±0,45
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,33±0,29	1,50±0,62
Індекс атерогенності	3,55±1,95	2,73±0,77

Резюме. У хворих на хронічний гепатит разом із ушкодженням гепато-біліарної системи, що характеризується зростанням активності трансаміназ та більшими повздовжнім розміром лівої долі печінки на 20,8% ($p=0,04$) та діаметром портальної вени на 17,6% ($p=0,01$) порівняно з такими параметрами у практично здорових осіб, зазнає ушкодження серцево-судинна система.

3.2. Особливості ультрасонографічних параметрів печінки та серця у хворих на хронічний гепатит

Аналіз параметрів ультрасонографічного дослідження печінки у пацієнтів із ХГ та практично здорових осіб наведений у таблиці 1.3. У пацієнтів із ХГ діагностували збільшений поздовжній розмір лівої долі печінки на 20,8% ($p=0,04$) порівняно з практично здоровими особами (рис. 1.3). Водночас, щодо правої долі печінки така відмінність не була статистично підтверджена.

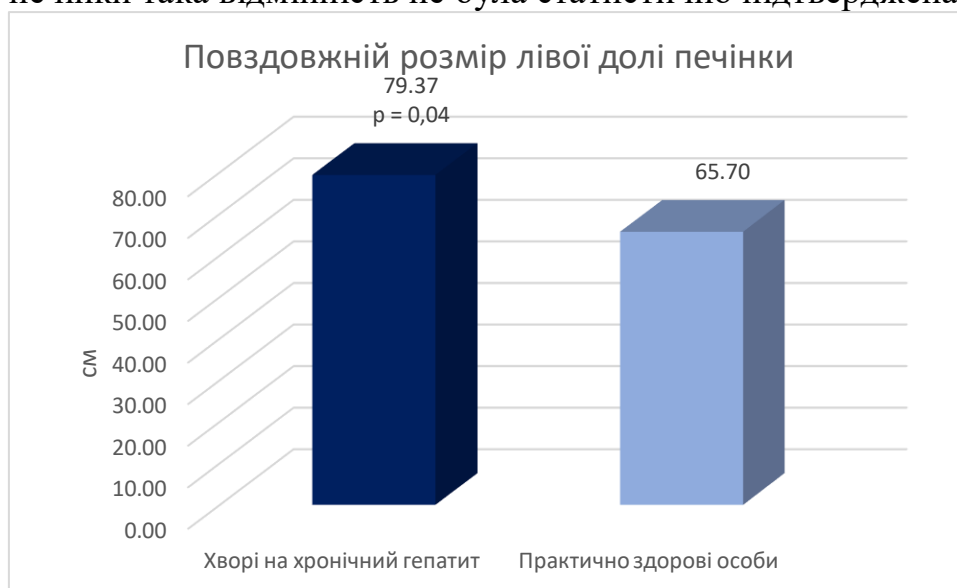


Рис. 1.3. Повздовжній розмір лівої долі печінки у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

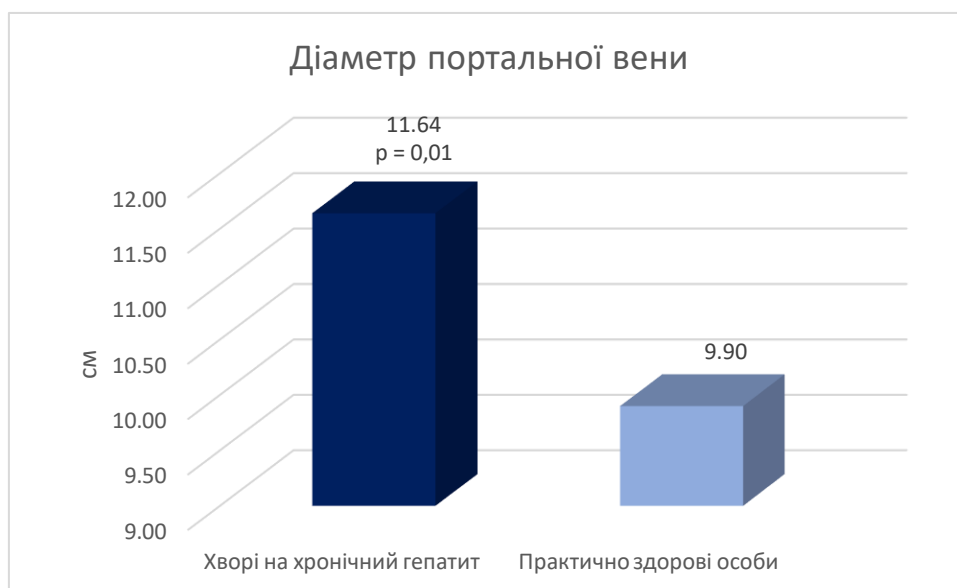


Рис. 1.4. Діаметр портальної вени у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Аналіз змін судинної архітекτονіки портальної системи підтвердив статистично достовірну відмінність між діаметрами портальної вени у пацієнтів із ХГ та осіб групи контролю, у хворих він був на 17,6% ($p=0,01$) більший, ніж у здорових (рис. 1.4).

Таблиця 1.3

Параметри ультрасонографічного дослідження печінки у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Показники	Хворі на хронічний гепатит	Практично здорові особи
Права доля печінки, мм	166,07±5,10	153,70±7,54
Ліва доля печінки, мм	79,37±4,77 $p = 0,04$	65,70±3,49
V portae, мм	11,64±0,49 $p = 0,01$	9,90±0,50
V cava inferior, мм	20,69±0,68	20,0±0,63

Примітка: p – достовірність відмінностей порівняно з практично здоровими людьми

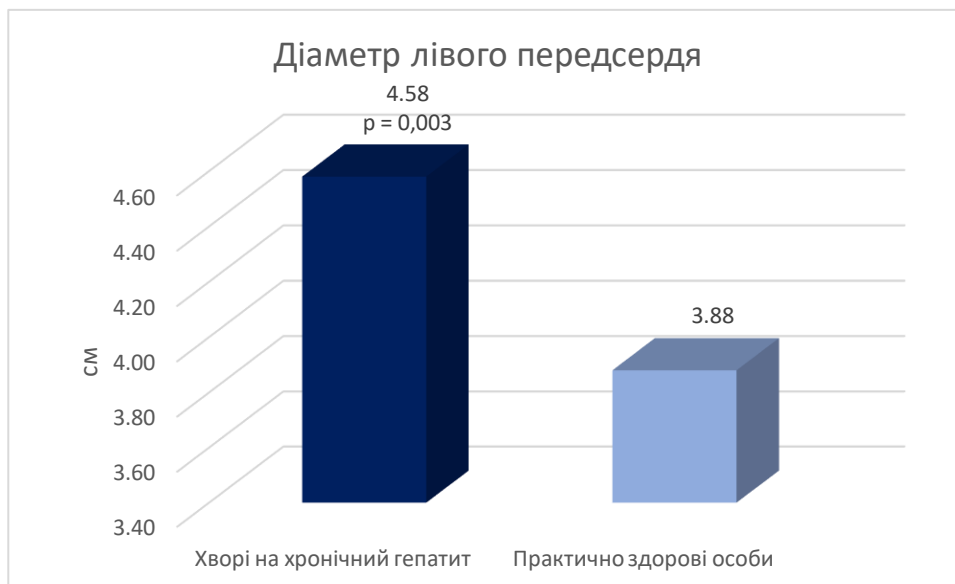


Рис. 1.5. Діаметр лівого передсердя у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

У пацієнтів із ХГ діаметр лівого передсердя на 18,0% ($p=0,003$) переважав такий у практично здорових осіб (рис. 1.5).

Кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка був достовірно більшим на 40,7% ($p=0,04$) у пацієнтів порівняно з практично здоровими людьми (рис. 1.6).

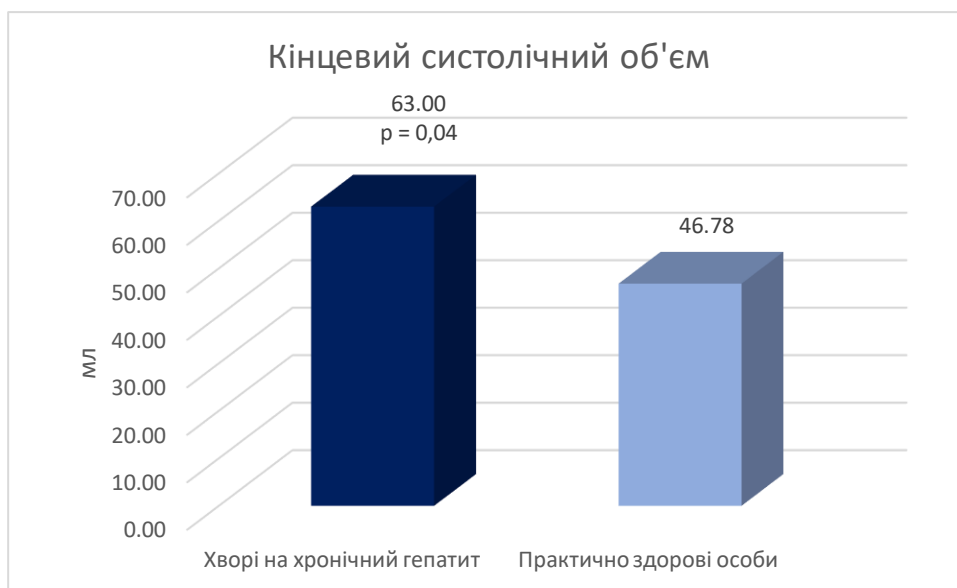


Рис. 1.6. Кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Водночас, більший кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночку у хворих на ХГ не був статистично підтвердженим. На 9,2% (на 14,4% у відносному значенні) ($p=0,001$) була меншою фракція викиду у пацієнтів із ХГ за таку у практично здорових осіб (рис. 1.7).

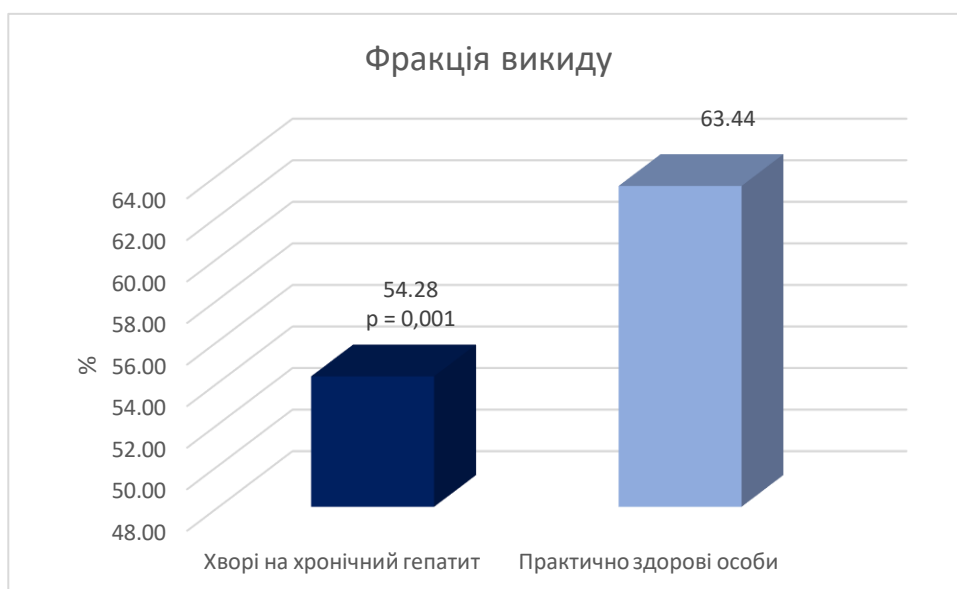


Рис. 1.7. Фракція викиду лівого шлуночка у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Товщина задньої стінки лівого шлуночка у систолу у пацієнтів достовірно переважала такий показник у практично здорових осіб на 23,6% ($p=0,0003$) (рис. 1.8).

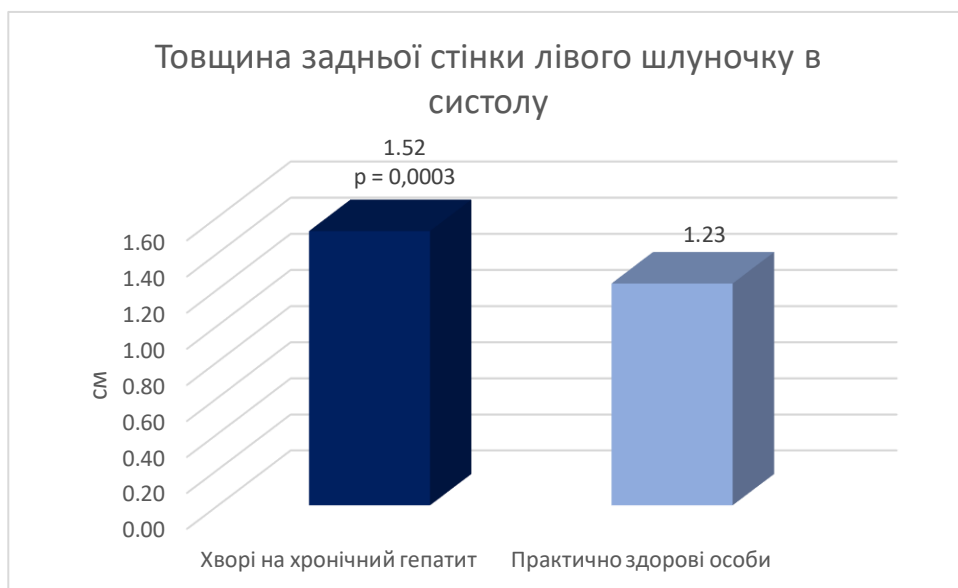


Рис. 1.8. Товщина задньої стінки лівого шлуночка у систолу у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Також у цієї групи пацієнтів товщина міжшлуночкової перетинки у систолу була більшою на 10,5% ($p=0,01$) (рис. 1.9).

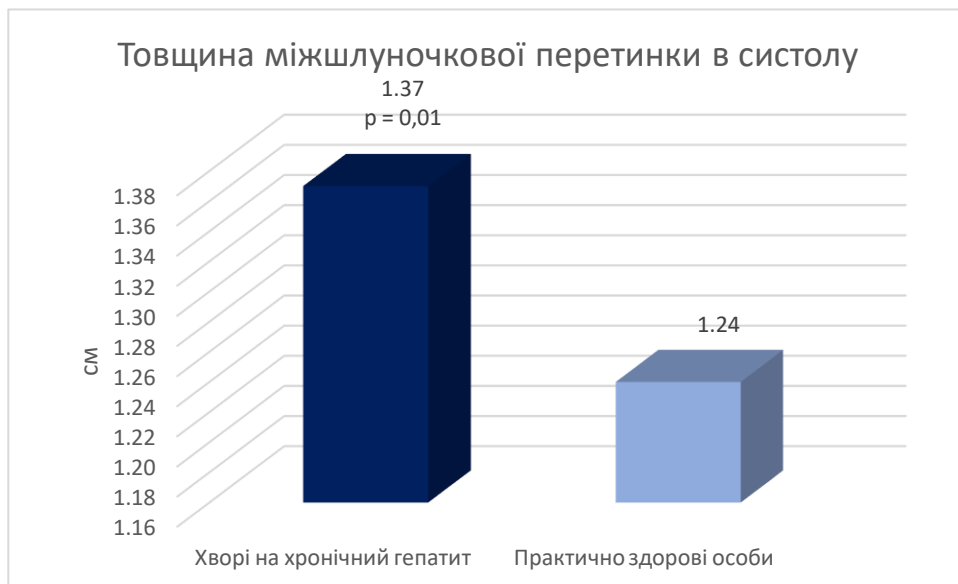


Рис. 1.9. Товщина міжшлуночкової перетинки у систолу у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Товщина задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки у діастолу у пацієнтів із ХГ та осіб із групи контролю не була статистично відмінною. У хворих на ХГ змін зазнавали і праві відділи серця. Зокрема, діаметр правого шлуночка у них був на 20,5% ($p=0,0001$) більший за такий у практично здорових людей (рис. 1.10).

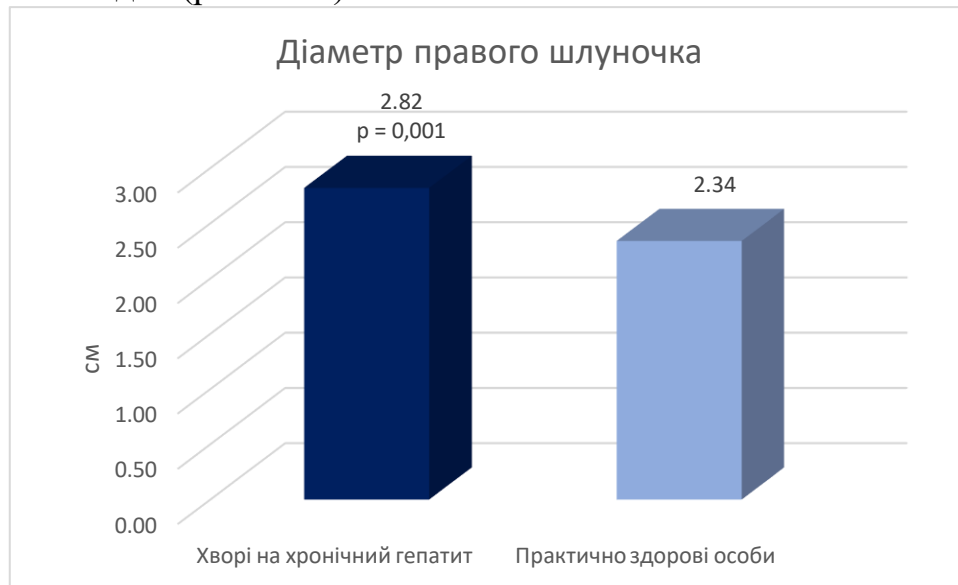


Рис. 1.10. Діаметр правого шлуночка у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Також більший діаметр реєстрували і правого передсердя. Його розміри на 17,3% ($p=0,01$) були більшими у хворих на ХГ порівняно з практично здоровими особами (рис. 1.11).

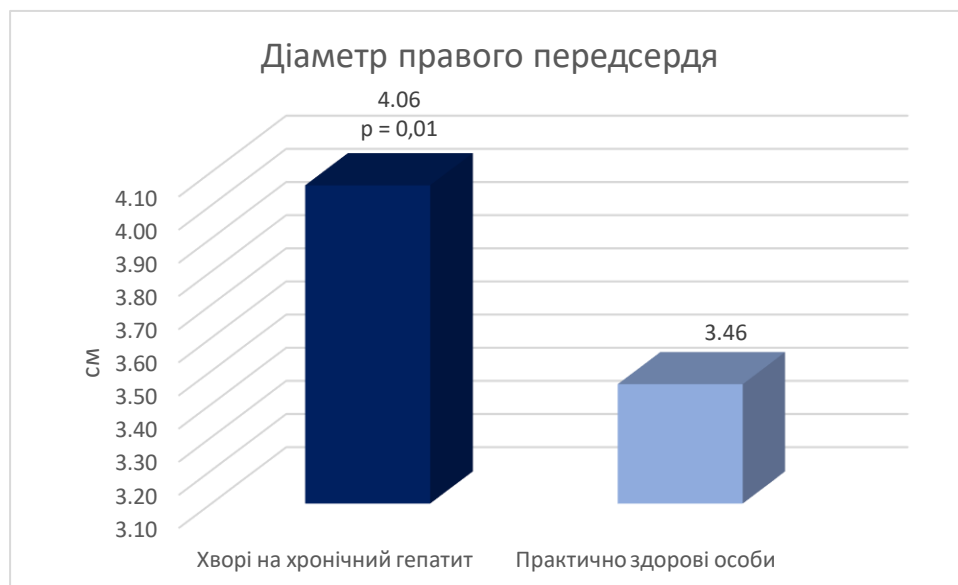


Рис. 1.11. Діаметр правого передсердя у хворих на хронічний гепатит та практично здорових осіб

Таблиця 1.4

**Параметри ехокардіографічного дослідження серця у хворих на хронічний
гепатит та практично здорових осіб**

Показники	Хворі на хронічний гепатит	Практично здорові особи
Ліве передсердя, см	4,58±0,13 p = 0,003	3,88±0,11
Кінцево-діастолічний розмір, см	5,26±0,12	4,98±0,10
Кінцево-систолічний розмір, см	3,69±0,12	3,37±0,09
Кінцевий діастолічний об'єм, мл	140,26±8,20	117,44±5,82
Кінцевий систолічний об'єм, мл	63,00±4,81 p = 0,04	44,78±3,36
Фракція викиду, %	54,28±1,35 p = 0,001	63,44±1,07
Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, см	1,26±0,05	1,26±0,03
Товщина задньої стінки ЛШ в систолу, см	1,52±0,03 p = 0,0003	1,23±0,03
Товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу, см	1,25±0,04	1,21±0,04
Товщина міжшлуночкової перетинки в систолу, см	1,37±0,03 p = 0,01	1,24±0,04
Правий шлуночок, см	2,82±0,09 p = 0,0001	2,34±0,03
Праве передсердя, см	4,06±0,16 p = 0,01	3,46±0,09

Примітка: p – достовірність відмінностей порівняно з практично здоровими людьми

Резюме. У пацієнтів із хронічним гепатитом достовірно більшими є діаметр лівого передсердя на 18,0% ($p=0,003$), кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка на 40,7% ($p=0,04$), задня стінка лівого шлуночка на 23,6% ($p=0,0003$) та міжшлуночкова перетинка у систолу на 10,5% ($p=0,01$) та нижча фракція викиду лівого шлуночка на 14,4% ($p=0,001$) порівняно з практично здоровими особами.

У таких хворих зміни характерні і для правих відділів у серця, що характеризуються більшими діаметрами правого передсердя на 17,3% ($p=0,01$) та шлуночка на 20,5% ($p=0,0001$) порівняно з контрольними показниками.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

До хронічних дифузних захворювань печінки відносять хронічні гепатити асоційовані з вірусами гепатитів В і С, алкогольне ураження печінки, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, гемохроматоз, хвороба Вільсона, аутоімунний гепатит, первинний білірний та склерозуючий холангіти, тощо [42].

Значного поширення останніми десятиліттями набула метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки. За підрахунками, майже 30% населення США або 100 мільйонів осіб мають ознаки її початкової стадії – стеатозу печінки [40, 91, 98]. Неалкогольний стеатогепатит – це наступна стадія метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки, яка характеризується приєднанням запального процесу у печінковій паренхімі, є однією з основних причин хронічних дифузних захворювань печінки в усьому світі [37]. Хронічний запальний процес в печінці є основним етіологічним фактором виникнення фіброгенезу печінки, який може прогресувати із формуванням цирозу печінки [31].

Актуальним залишається алкогольне ураження печінки, яке посідає одне з провідних місць за поширеністю [22] та є однією з найчастіших причин розвитку цирозу печінки [32, 101]. Існують певні регіональні відмінності серед найбільш частих причин цирозу печінки: у Європі та Сполучених Штатах Америки алкогольна хвороба печінки є його основною причиною, за нею слідує хронічний вірусний гепатит В та С та метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки. У багатьох країнах Африки та Азії хронічний вірусний гепатит залишається основною причиною цирозу печінки [58].

Порушення системної гемодинаміки при цирозі печінки корелюють із прогресуванням фіброгенезу в печінці [84, 93]. Вони призводять до розвитку функціональної недостатності практично усіх органів [4, 25].

Серцева недостатність у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки прогресує внаслідок поступових дистрофічних змін у міокарді, які розвиваються у результаті ендотоксемії, активації прозапальних та профіброгенних цитокінів, змінами гемодинамічних показників [46, 83]. У пацієнтів з цирозом печінки змінюються структура і функції серця. Розвивається ремоделювання міокарда, збільшується маса міокарда, змінюються структурно-функціональні характеристики шлуночків та розвивається дилатація порожнини серця [38, 99].

Важливим є дослідження змін серцево-судинної системи у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки на етапі до розвитку цирозу печінки, з метою вчасної їх діагностики та подальшої корекції.

Метою дослідження було визначити за допомогою ретроспективного дослідження особливості ураження серцево-судинної системи у хворих на хронічний гепатит.

Основою дослідження став аналіз медичних карт стаціонарного хворого терапевтичного відділення некомерційного комунального підприємства “Центральна міська клінічна лікарня” Чернівецької міської ради за період з вересня по листопад 2024 року. Серед них 27 медичних карт пацієнтів з діагнозом хронічний гепатит. Ретроспективне дослідження результатів лабораторно-інструментальних методів досліджень цих пацієнтів та результатів відповідних обстежень 20 практично здорових осіб, які склали групу контролю стали основою магістерської кваліфікаційної роботи. Вік хворих коливався від 25 до 79 років. Середній вік складав $52,4 \pm 2,6$ років. Серед обстежених хворих переважали чоловіки – 27 (85,2%), жінок було 3 (14,8%).

Аналіз біохімічних показників крові, серед яких і параметри функціонального стану печінку підтвердив зростання у пацієнтів із ХГ показників цитолізу. Активність АлАТ була у 2,25 рази ($p=0,048$) вища у пацієнтів із ХГ порівняно з практично здоровими особами. Активність АсАТ на 73,3% переважала у хворих на ХГ таку у практично здорових осіб із достовірністю близькою до статистично значимої ($p=0,057$). Зазначені зміни

характерні для захворювання на ХГ та підтверджують його діагноз у пацієнтів [45, 47]. За іншими показниками біохімічного аналізу крові між порівнювальними групами статистично достовірної відмінності не було. Суттєво вищою була активність ГГТ у пацієнтів із ХГ порівняно з контрольними показниками. Як відомо, ГГТ є маркером інтоксикації та холестазу у пацієнтів із ХДЗП [57]. У пацієнтів із ХГ також вищим за показники норми був рівень прямого білірубіну. Разом із високою активністю ГГТ це може бути проявом холестатичних процесів у таких пацієнтів. Крім того, М. Lazo et al. встановили, що підвищена активність ГГТ у пацієнтів із НАЖХП асоціюється із субклінічним ушкодженням міокарда [68]. У іншому дослідженні підтверджено, що подвоєння показників активності ГГТ асоційоване зі зростанням ризику виникнення фібриляції передсердь на 20 % [29]. Таким чином, підвищена активність ГГТ у пацієнтів із ХГ може бути свідченням не тільки ушкодження печінки та проявом її дезінтоксикаційної функції, але й показником ушкодження серцево-судинної системи у цих пацієнтів. Брак статистичної достовірності у показниках активності ГГТ у пацієнтів із ХГ та практично здорових людей пояснюємо невеликою вибіркою у групах.

Також не підтверджено змін рівнів загального холестеролу, холестеролу ЛПНЩ та ЛПДНЩ, триацилгліцеролів у пацієнтів із ХГ. Спостерігали лише тенденцію до вищих показників загального холестеролу у хворих на ХГ та вищих значень індексу атерогенності у групі пацієнтів порівняно з практично здоровими особами. Індекс атерогенності у пацієнтів із ХГ був вищий за загальноприйняті референтні показники, що може свідчити про більш значні серцево-судинні ризики [15, 81, 92] у пацієнтів із ХДЗП.

У хворих на ХГ достовірно більшою була ліва долі печінки на 20,8% ($p=0,04$) порівняно з практично здоровими особами. Подібні зміни повідомлялись і у хворих із хронічним алкогольним гепатитом та пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, у котрих збільшення ультрасонографічних параметрів печінки стосувалось у тому числі її лівої долі [23]. Водночас, щодо правої долі печінки така відмінність не була статистично підтверджена. Аналіз

змін судинної архітекτονіки портальної системи підтвердив статистично достовірність відмінності між діаметрами портальної вени у пацієнтів із ХГ та осіб групи контролю, у хворих він був на 17,6% ($p=0,01$) більший, ніж у здорових. Зазначене свідчить про ймовірне прогресування портальної гіпертензії у цієї когорти пацієнтів [87]. Портальна гіпертензія – це патологічний стан за якого тиск у портальній системі перевищує 10 мм.р.ст. [10, 44, 71]. Вона є ускладненням багатьох ХДЗП та є наслідком проресуючого фіброгенезу печінкової тканини. Це явище зумовлене в першу чергу двома процесами: селезінковою вазодилатацією, що спричиняє збільшення портального венозного припливу, та підвищеним судинним опором печінки, пов'язаним із фіброзом та внутрішньопечінковою вазоконстрикцією [56, 78, 80]. Розвиток портальної гіпертензії призводить до значного порушення гемодинаміки в судинах печінки та розвитку артеріального та венозного повнокров'я, стазу крові у судинах портального тракту [13]. На ранніх стадіях цирозу організм може компенсувати ці фізіологічні відхилення, лише збільшуючи серцевий викид для підтримки нормального артеріального тиску [100]. Проте, оскільки фіброз і спланхнологічна вазодилатація прогресують, збільшення серцевого викиду не може підтримувати ефективний об'єм артеріальної крові [34]. Зазначені зміни також можуть мати вплив на системну гемодинаміку та бути одним із чинників впливаючих на серцево-судинну систему у пацієнтів із ХГ. Діаметр нижньої порожнистої вени у пацієнтів із ХГ та практично здорових осіб не був статистично відмінним.

За даними ехокардіографії у хворих на ХГ реєстрували більший розмір лівого передсердя на 18,0% ($p=0,003$) порівняно з практично здоровими людьми. Такі зміни могли бути наслідком змін скоротливої здатності серця, що також підтверджувалось достовірним зростанням КСО лівого шлуночка у пацієнтів досліджуваної групи порівняно з практично здоровими особами на 40,7% ($p=0,04$). Також такі пацієнти мали тенденцію до більшого КДО лівого шлуночка порівняно з практично здоровими особами, яка все ж не була статистично підтверджена, що могло бути зумовлено невеликим числом вибірки.

Зазначені зміни зумовлювали нижчу фракцію викиду лівого шлуночка у пацієнтів із ХГ порівняно з практично здоровими особами на 9,2% (на 14,4% у відносному значенні) ($p=0,001$). Такі зміни могли бути спричинені токсичним впливом етанолу та інших побутових та промислових токсинів у обстежених пацієнтів. Згідно з даними інших вчених, етанол та інші токсичні речовини мають безпосередній та опосередкований, через ушкодження печінки та подальше зниження її функцій із розвитком ендотоксемії, токсичний вплив на міокард [27, 72, 73]. Подібні зміни також були діагностовані у хворих на ЦП [6] та у пацієнтів із іншими ХДЗП [88]

Більший КСР лівого шлуночка у пацієнтів із ХГ також був поєднаний із достовірним збільшенням ТЗСЛШс та ТМШПс на 23,6% ($p=0,0003$) та на 10,5% ($p=0,01$) відповідно. Зазначене ймовірно свідчить про компенсаторні механізми лівого шлуночка, які проявляються у гіпертрофії його стінок для покращення серцевого викиду, який попри все залишається недостатнім беручи до уваги показники фракції викиду. Такі зміни були діагностовані також для пацієнтів із ЦП [14]. Наші результати доповнюють попередні дані та ілюструють такі зміни і у пацієнтів із ХДЗП на більш ранніх етапах розвитку. Також такі структурно-функціональні особливості серця, серед яких прогресуюче збільшення розмірів лівого передсердя, правого шлуночка, зниження фракції викиду були діагностовані і у пацієнтів із стеатотичною хворобою печінки [88], що може свідчити про певну закономірність змін ехокардіографічних параметрів у пацієнтів із різними ХДЗП.

Також у пацієнтів із ХГ зміни були зафіксовані і у правих відділах серця. Зокрема, у таких хворих був достовірно більший правий шлуночок на 20,5% ($p=0,0001$) порівняно з практично здоровими особами. Також у пацієнтів із досліджуваним захворюванням більшим було і праве передсердя на 17,3% ($p=0,01$) за контрольні показники. Зважаючи на те, що у хворих на ХГ не було підтверджених вад серця чи інших захворювань, які могли б бути причиною таких змін, вони розвинулись, ймовірно, як наслідок багатофакторного впливу хронічного запального процесу у печінці на гемодинамічні показники, реологічні

властивості крові, процеси системної запальної реакції тощо [55, 76]. Такі зміни також можуть бути зумовлені початковими проявами гепато-пульмонального синдрому, який характерний для пацієнтів із ЦП, проявами якого є правошлуночкова діастолічна дисфункція, збільшення правих відділів серця, потовщення стінки правого шлуночка, підвищення тиску у легеневій артерії і збільшення легеневого судинного опору [24, 54]. Такі прояви можуть розпочинатися у пацієнтів із ХГ на ранніх стадіях фіброзу, що підтверджується достовірно більшими розмірами правого шлуночка та передсердя у пацієнтів нашого ретроспективного дослідження.

Подібні зміни правого шлуночка можуть бути зумовлені шунтуванням крові з ворітної вени при цирозі печінки у судини малого кола кровообігу, що сприяє підвищенню тиску в малому колі та збільшує постнавантаження на праві відділи серця [12].

ВИСНОВКИ

У магістерській кваліфікаційній роботі подано розв'язання актуального науково-практичного завдання, а саме – поліпшення діагностики уражень серцево-судинної системи у хворих на хронічний гепатит.

1. У хворих на хронічний гепатит разом із ушкодженням гепатобіліарної системи, що характеризується зростанням активності трансаміназ та збільшеними повздовжнім розміром лівої долі печінки на 20,8% ($p=0,04$) та діаметром портальної вени на 17,6% ($p=0,01$) порівняно з такими параметрами у практично здорових осіб, зазнає ушкодження серцево-судинна система.
2. У пацієнтів із хронічним гепатитом достовірно більшими є діаметр лівого передсердя на 18,0% ($p=0,003$), кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка на 40,7% ($p=0,04$), задня стінка лівого шлуночка на 23,6% ($p=0,0003$) та міжшлуночкова перетинка у систолу на 10,5% ($p=0,01$) та нижча фракція викиду лівого шлуночка на 14,4% ($p=0,001$) порівняно з практично здоровими особами.
3. У таких хворих зміни характерні і для правих відділів у серця, що характеризуються більшими діаметрами правого передсердя на 17,3% ($p=0,01$) та шлуночка на 20,5% ($p=0,0001$) порівняно з контрольними показниками.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Толопко СІ. Характеристика синтропічних поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки та залежність їх частоти від тяжкості хвороби. Сучасна гастроентерологія, 2013, 4: 23-30.
2. Абрагамович МО, Абрагамович ОО. Класифікація цирозу печінки: ретроспективний погляд на проблему та сучасне її вирішення з урахуванням синтропічних ко-та поліморбідних уражень хворого. Медицина транспорту України, 2013, 2: 10-16.
3. Абрагамович МО, Толопко СЯ. Сучасний погляд на проблему ураження органів дихання у хворих на цироз печінки: огляд літератури; опис клінічного випадку. Львівський клінічний вісник, 2016, 1: 43-57. doi: 10.25040/lkv2016.01.043
4. Байло А. Клінічні особливості поєданого перебігу цирозу печінки та фібриляції передсердь. Буковинський медичний вісник, 2021, 25.2 (98): 3-8. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.1
5. Бенца ТМ. Медикаментозні ураження печінки, пов'язані з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. Ліки України. 2021;3(249):26–30. doi:10.37987/1997-9894.2021.3(249).238037
6. Волошин ОІ, Присяжнюк ВП, Присяжнюк ПВ. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження. Клінічна та експериментальна патологія. 2009;VIII,1:106–110.
7. Горленко ОМ, Коссей ГБ, Пушкаренко ОА, Спінаті МВ, Студеняк ВМ. Криптогенний цироз печінки (клінічний випадок). Проблеми клінічної педіатрії, 2022. №2(56): 18-25. doi: 10.24144/1998-6475.2022.56.18-24
8. Дзигал ОФ. Формування полісиндромної недостатності у хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією. Вісник наукових досліджень, 2017, 2: 88-92. doi: 10.11603/2415-8798.2017.2.7844

9. Диба МБ. Дебют автоімунного гепатиту у дітей і підлітків з огляду на фенотип захворювання. Здоров'я дитини. 2025;20, № 1:45-53
- 10.Ісламова ОВ, Медведь ВІ, Кирильчук МЄ, Ісламова ГО. Портальна гіпертензія та вагітність. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022, 1 (49): 26-33. doi: 10.35278/2664-0767.1(49).2022.266322
- 11.Коморовський РР, Гладких ФВ. Медикаментозні ураження печінки–у фокусі нестероїдні протизапальні засоби. I International scientific and practical conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development»: тези доп. Grail of Science. 2023;31:502–504.
- 12.Лиховський ОІ. Стан печінкової гемодинаміки у хворих на ЦП залежно від типу центральної гемодинаміки. Військова медицина України. 2003;3:86–91.
- 13.Пилипко ІВ. Синдром портальної гіпертензії та механізми його розвитку при печінковій патології. Вісник наукових досліджень. 2015;4:7-11. doi: 10.11603/2415-8798.2015.4.5622
- 14.Присяжнюк ВП, Волошин ОІ. Особливості ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження у віковому аспекті. Вісник наукових досліджень. 2011;2:26–28.
- 15.Радзієвська ІГ, Мельник ОП, Белінська АП, Лисова ІВ, Овсяннікова ТО. Холестерол як біологічно активний компонент жирів тваринного походження. Вісник Національного технічного університету "ХПІ". Серія : Нові рішення в сучасних технологіях. 2014;7:116-120.
- 16.Радченко ОМ. Стратегія і тактика профілактики уражень печінки. Гепатологія. 2019;1:77-86.
- 17.Самогальська ОЄ, Карпенко НВ. Порівняльний аналіз поширеності та особливостей перебігу цирозу печінки серед чоловіків та жінок. Вісник наукових досліджень, 2008, 2: 19-21.
- 18.Самогальська ОЄ, Мерецький ВМ, Баб'як ОВ. Особливості перебігу поєднаної алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки. Гепатологія. 2015;1: 57-63.

- 19.Севастьянова ТВ, Захарова АО, Білопольська МІ. Вивчення гепатотоксичності ацетамінофену. In The 12 th International scientific and practical conference “International scientific innovations in human life”(June 8-10, 2022) Cognum Publishing House, Manchester, United Kingdom. 2022. p. 149.
- 20.Степанов ЮМ, Косинська СВ. Лікування автоімунного гепатиту на основі національних, міжнародних рекомендацій та власного досвіду. Гастроентерологія. 2018;52, №4: 254–261. doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154146
- 21.Степанов ЮМ, Косинська СВ, Павленко ОВ. Ведення хворих на аутоімунні захворювання печінки на основі останніх рекомендацій EASL та власного досвіду. Патологія. 2018; 15, № 1(42): 101-108. doi: 10.14739/2310-1237.2018.1.127703
- 22.Харченко НВ, Щербиніна МБ. Сучасна термінологія у визначенні алкогольних уражень печінки: нові підходи до взаємодії з пацієнтами. Український терапевтичний журнал. 2024;2:62-65. doi: 10.30978/UTJ2024-2-62
- 23.Хухліна ОС, Сливка НО, Доманчук ТІ, Гінгуляк МО. Оцінка печінкового кровотоку у хворих на портальну гіпертензію з проявами дисфункції ендотелію. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2010;9,3:6–9.
- 24.Чуклін СМ, Вацеба РЄ, Переяслов АА. Легеневі ускладнення у хворих на цироз печінки. Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. 2005;26:86–89.
- 25.Чуклін, СМ.; Чуклін, СС. Кардіоміопатія як тяжке ускладнення цирозу печінки. Огляд основних патофізіологічних механізмів. Сучасна гастроентерологія, 2024, 4: 77-86. doi: 10.30978/MG-2024-4-77
- 26.Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2021 Jan;70(1):9-29. doi: 10.1136/gut.2006.099580.
- 27.Albhaisi SAM, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2020 Jan 1;318(1):G84-G98. doi: 10.1152/ajpgi.00118.2019.

28. Allison R, Guraka A, Shawa IT, Tripathi G, Moritz W, Kermanizadeh A. Drug induced liver injury - a 2023 update. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2023 Nov;17;26(8):442-467. doi: 10.1080/10937404.2023.2261848.
29. Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, Hoogeveen RC, Chen LY, Agarwal SK, et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart.* 2014 Oct;100(19):1511-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305756.
30. Amoroso M, Augustin S, Moosmang S, Gashaw I. Non-invasive biomarkers prognostic of decompensation events in NASH cirrhosis: a systematic literature review. *J Mol Med (Berl).* 2024 Jul;102(7):841-858. doi: 10.1007/s00109-024-02448-2.
31. Antar SA, Ashour NA, Marawan ME, Al-Karmalawy AA. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 16;24(4):4004. doi: 10.3390/ijms24044004.
32. Arteel GE. Liver-lung axes in alcohol-related liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Oct;26(4):670-676. doi: 10.3350/cmh.2020.0174.
33. Asmi MN, Walsh MJ. *A Practical Guide to Echocardiography.* London: Chapman and Hall Medical; 1995. 260 p.
34. Bansal S, Lindenfeld J, Schrier RW. Sodium retention in heart failure and cirrhosis: Potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circ. Heart Fail.* 2009;2:370–376. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.821199.
35. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis.* 2021 Jan;13(1):e1499. doi: 10.1002/wsbm.1499.
36. Beyoğlu D, Idle JR. The Microbiome and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2025 Mar 22;26(7):2882. doi: 10.3390/ijms26072882.

- 37.Brar G, Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol*. 2019 Mar;54(3):218-225. doi: 10.1007/s00535-018-01542-w.
- 38.Buzas R, Ciubotaru P, Faur AC, Preda M, Ardelean M, Georgescu D, et al. Correlation of the FIB-4 Liver Biomarker Score with the Severity of Heart Failure. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Nov 26;60(12):1943. doi: 10.3390/medicina60121943.
- 39.Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct;21;26(39):5919-5943. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.5919.
- 40.Cao L, An Y, Liu H, Jiang J, Liu W, Zhou Y, et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2024 Mar 6;22(1):101. doi: 10.1186/s12916-024-03315-0.
- 41.Chen SH, Wan QS, Wang T, Zhang KH. Fluid Biomarkers for Predicting the Prognosis of Liver Cirrhosis. *Biomed Res Int*. 2020 Mar;20;2020:7170457. doi: 10.1155/2020/7170457.
- 42.Cioarca-Nedelcu R, Atanasiu V, Istratie BE, Nistor D, Proks M, Maghet E, et al. Liver cirrhosis in a patient with alcohol dependence and autoimmune hepatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 Apr;28(8):3099-3103. doi: 10.26355/eurev_202404_36025.
- 43.Curtis MR, Munroe S, Biondi BE, Ciaranello AL, Linas BP, Epstein RL. Disparities in Linkage to Care Among Children With Hepatitis C Virus in the United States. *Pediatrics*. 2025 Apr 18:e2024068565. doi: 10.1542/peds.2024-068565.
- 44.de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
- 45.Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 1994, 19.6: 1513-1520.

46. Elmaghraby KM, Abdel-Wahid L, Kishk YT, Michael RRY, Abdel-Galeel A. Cardiac effects of direct anti-viral treatment in type II diabetic patients with hepatitis C infection. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024 Jul 8;24(1):344. doi: 10.1186/s12872-024-03973-1.
47. Enciu VT, Ologeanu PM, Constantinescu A, Fierbinteanu-Braticevici C. Latest Insights in Alcohol-Related Liver Disease and Alcoholic Hepatitis. *Rom J Intern Med.* 2025 Apr 17. doi: 10.2478/rjim-2025-0007.
48. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol.* 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002.
49. Ergenc I, Frolkis A, Chung Y, Heneghan MA. Evolution of Therapy in Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2025 Mar;21(3):152-160.
50. Fallowfield JA. Future mechanistic strategies for tackling fibrosis--an unmet need in liver disease. *Clin Med (Lond).* 2015 Dec;15 Suppl 6:s83-7. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s83.
51. Fraile JM, Palliyil S, Barelle C, Porter AJ, Kovaleva M. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) - A Review of a Crowded Clinical Landscape, Driven by a Complex Disease. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Sep;22;15:3997-4009. doi: 10.2147/DDDT.S315724.
52. Gautier-Brun V, Beurton-Chataigner I, Monzoni P. The hepatopulmonary syndrome. *Press Med.* 2002;31,6:271–280.
53. Ghabril M, Vuppalachchi R, Chalasani N. Drug-Induced Liver Injury in Patients With Chronic Liver Disease. *Liver Int.* 2025 Mar;45(3):e70019. doi: 10.1111/liv.70019.
54. Glaser T, Baiocchi L, Zhou T, Francis H, Lenci I, Grassi G, et al. Pro-inflammatory signalling and gut-liver axis in non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis: Differences and similarities along the path. *J Cell Mol Med.* 2020 Jun;24(11):5955-5965. doi: 10.1111/jcmm.15182.

55. Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Eur Heart J*. 2015 Apr 14;36(15):939-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehu514.
56. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020;26:6111–6140. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111.
57. Gürcan Kaya N, Öztürk H, Sarı S, Eğritaş Gürkan Ö, Dalgıç B. Neonatal Cholestasis: Exploring Genetic Causes and Clinical Outcomes. *J Paediatr Child Health*. 2025 Apr 29. doi: 10.1111/jpc.70072.
58. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar;7;22(9):2725-35. doi: 10.3748/wjg.v22.i9.2725.
59. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001;4(1):4-9.
60. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;20(6):388-398. doi: 10.1038/s41575-023-00759-2.
61. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med*. 2017 Mar;32(2):213-228. doi: 10.3904/kjim.2016.268.
62. Kim JH. Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Korean J Gastroenterol*. 2023 Feb;25;81(2):66-71. doi: 10.4166/kjg.2023.001.
63. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021 Jan;27(1):58-69. doi: 10.3350/cmh.2020.0189.
64. Kornerup LS, Kraglund F, Askgaard G, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis epidemiology in Denmark 1998-2022, and 2030 forecast. *JHEP Rep*. 2025 Feb 8;7(5):101353. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101353.
65. Kumachev A, Wu PE. Drug-induced liver injury. *CMAJ*. 2021 Mar;1;193(9):E310. doi: 10.1503/cmaj.202026.

- 66.Lapierre P, Alvarez F. Type 2 autoimmune hepatitis: Genetic susceptibility. *Front Immunol*. 2022 Sep;29;13:1025343. doi: 10.3389/fimmu.2022.1025343.
- 67.Lauridsen MM, Bajaj JS. Hepatic encephalopathy as an indication or contraindication to liver transplant? *Metab Brain Dis*. 2025 Apr 15;40(4):181. doi: 10.1007/s11011-025-01614-w.
- 68.Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider AL, Ndumele C, et al. The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):841-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.024.
- 69.Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jan;29(1):77-98. doi: 10.3350/cmh.2022.0237.
- 70.Li A, Yi Z, Ma C, Sun B, Zhao L, Cheng X, et al. Innate immune recognition in hepatitis B virus infection. *Virulence*. 2025 Dec;16(1):2492371. doi: 10.1080/21505594.2025.2492371.
- 71.Li M, Jiang L, Ru Y, Lu Z, Gu P. Integrative bioinformatics analysis and experimental validation of key biomarkers driving the progression of cirrhotic portal hypertension. *PeerJ*. 2025 Apr 30;13:e19360. doi: 10.7717/peerj.19360.
- 72.Li Z, Gu M, Zaparte A, Fu X, Mahen K, Mrdjen M, et al. Alcohol-induced gut microbial reorganization and associated overproduction of phenylacetylglutamine promotes cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2024 Dec 30;15(1):10788. doi: 10.1038/s41467-024-55084-2.
- 73.Li Z, Zhou D, Wu T, Lee H, Zheng F, Dai Y, et al. A novel glycopeptide from mountain-cultivated ginseng residue protects type 2 diabetic symptoms-induced heart failure. *J Ethnopharmacol*. 2025 Jan 10;336:118723. doi: 10.1016/j.jep.2024.118723.
- 74.Luo R, Li S, Yang M, Wu J, Feng J, Sun Y, et al. Mechanism of triiodothyronine alleviating acute alcoholic liver injury and delaying alcoholic liver fibrosis progression. *Hum Exp Toxicol*. 2025 Jan-Dec;44:9603271251332505. doi: 10.1177/09603271251332505.

75. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov;7;21(41):11567-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
76. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016 Sep;41(6):484-93. doi: 10.1007/s00059-016-4469-6.
77. Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. *Clin Med (Lond)*. 2018 Apr;1;18(Suppl 2):s60-s65. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s60.
78. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genescà J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J. Hepatol*. 2010;2:208–220. doi: 10.4254/wjh.v2.i6.208.
79. McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol*. 2019;85:221-239. doi: 10.1016/bs.apha.2019.02.001.
80. McGrath MS, Wentworth BJ. The Renin-Angiotensin System in Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 May 27;25(11):5807. doi: 10.3390/ijms25115807.
81. Menotti A, Puddu PE. The lipid-heart hypothesis from the Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2025 Apr 23. doi: 10.1097/MOL.0000000000000993.
82. Miranda JP, Gana JC, Alberti G, Galindo K, Pereira A, Santos JL. Circulating Bilirubin Levels, but Not Their Genetic Determinants, Are Inversely Associated with Steatotic Liver Disease in Adolescents. *Int J Mol Sci*. 2025 Mar 25;26(7):2980. doi: 10.3390/ijms26072980.
83. Miyamoto R, Nagao K, Matsuto K, Hata R, Kawase Y, Maruichi-Kawakami S, et al. Relationship between atrial fibrillation and a liver fibrogenesis marker in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2023 Mar 1;374:51-57. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.01.001.
84. Nagao K, Maruichi-Kawakami S, Aida K, Matsuto K, Imamoto K, Yukawa H, et al. Association Between the Liver Fibrosis Markers and Scores, and Hemodynamic Congestion Assessed by Peripheral Venous Pressure in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2023 Nov 7;12(21):e030788. doi: 10.1161/JAHA.123.030788.

- 85.Neuhoff BKS. Viral Hepatitis. Clin Obstet Gynecol. 2025 Apr 18. doi: 10.1097/GRF.0000000000000938.
- 86.Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. United European Gastroenterol J. 2019 Nov;7(9):1156-1163. doi: 10.1177/2050640619872408.
- 87.Peta V, Sandler Y, Deckmyn O, Duroselle O, Vinnitskaya E, Khomeriki S, et al. Diagnostic performance of FibroTest-ActiTest, transient elastography, and the fibrosis-4 index in patients with autoimmune hepatitis using histological reference. World J Hepatol. 2025 Mar 27;17(3):104534. doi: 10.4254/wjh.v17.i3.104534.
- 88.Prysyazhnyuk VP. Age-dependent peculiarities of echocardiographic parameters of the heart in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Буковинський медичний вісник. 2014;4:116 – 119.
- 89.Ren J, Wu M. Identification of Novel Therapeutic Targets for MAFLD Based on Bioinformatics Analysis Combined with Mendelian Randomization. Int J Mol Sci. 2025 Mar 29;26(7):3166. doi: 10.3390/ijms26073166.
- 90.Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Cells. 2020 Apr;3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875.
- 91.Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. Annu Rev Med. 2022 Jan;27;73:529-544. doi: 10.1146/annurev-med-042220-020407.
- 92.Shi K, Zhang Y, Li Y, Wang X, Feng Y, Wang X. High-density lipoprotein cholesterol as a prognostic marker for 90-day transplant-free mortality in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. Front Cell Infect Microbiol. 2025 Jan 22;14:1458818. doi: 10.3389/fcimb.2024.1458818.
- 93.Šimić S, Svaguša T, Grgurević I, Mustapić S, Žarak M, Prkačin I. Markers of cardiac injury in patients with liver cirrhosis. Croat Med J. 2023 Oct 31;64(5):362-373. doi: 10.3325/cmj.2023.64.362.
- 94.Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2019 Dec;15;100(12):759-770.

95. Smith MK, Montano-Loza AJ. Natural history and long-term management of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2025 Apr 12:1-12. doi: 10.1080/17474124.2025.2491531.
96. Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol*. 2022 Jun;28(24):2654-2666. doi: 10.3748/wjg.v28.i24.2654.
97. Trần Thị T, Imai N, Inukai Y, Honda T, Kawashima H. Decline of Persistent Jaundice in a Patient With Autoimmune Hepatitis and Vanishing Bile Duct Syndrome Treated With Elobixibat for Constipation. *Cureus*. 2025 Mar 4;17(3):e80021. doi: 10.7759/cureus.80021.
98. Vaz K, Clayton-Chubb D, Majeed A, Lubel J, Simmons D, Kemp W, et al. Current understanding and future perspectives on the impact of changing NAFLD to MAFLD on global epidemiology and clinical outcomes. *Hepatol Int*. 2023 Oct;17(5):1082-1097. doi: 10.1007/s12072-023-10568-z.
99. Venner MFGHM, Gevers TJG, Ploum F, Habets J, Raafs AG, Weerts J, et al. Diastolic dysfunction as predictive parameter for the development of post-TIPS cardiac decompensation. *Int J Cardiol*. 2025 Jul 15;431:133226. doi: 10.1016/j.ijcard.2025.133226.
100. Vilas-Boas WW, Ribeiro-Oliveira A, Jr., Pereira RM, Ribeiro RC, Almeida J, et al. Relationship between angiotensin-(1–7) and angiotensin II correlates with hemodynamic changes in human liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2009;15:2512–2519. doi: 10.3748/wjg.15.2512.
101. Wang P, Zheng X, Du R, Xu J, Li J, Zhang H, et al. Astaxanthin Protects against Alcoholic Liver Injury via Regulating Mitochondrial Redox Balance and Calcium Homeostasis. *J Agric Food Chem*. 2023 Dec 13;71(49):19531-19550. doi: 10.1021/acs.jafc.3c05529.
102. Xu L, Zhao Y, Yang Y, Qi E, Liu B, Zhuang P, et al. Constitutive Hepatic mTORC1 Activation Aggravates Alcohol-Induced Liver Injury via Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Ferroptosis. *Am J Pathol*. 2025 Apr 7:S0002-9440(25)00106-3. doi: 10.1016/j.ajpath.2025.03.005.

103. Zacharia GS, Jacob A. Liver disorders in substance abusers. *Hepatol Forum*. 2024 Sep 10;6(1):34-40. doi: 10.14744/hf.2024.2024.0012.
104. Zhu L, Liang Y, Yang L, Yang Q, Yin J, Wang T, et al. *Helicobacter mastomys* infection induces autoimmune hepatitis in mice. *J Transl Autoimmun*. 2025 Jan;24;10:100275. doi: 10.1016/j.jtauto.2025.100275.