

Головний дослідник (ШБ, звання, посада, телефон):

Манжалій Еліна Георгіївна, к. мед. наук, доцент кафедри ПВМ №2 НМУ ім.О.О. Богомольця, +38 097 236 68 71

Особа, яка уповноважена для контакту у випадку термінової необхідності (ШБ, адреса, звання, посада, телефон):

Мойсєєнко Валентина Олексіївна, професор кафедри ПВМ №2 НМУ ім.О.О. Богомольця, д.мед.н., +38 097 777 92 49

Дослідний центр (кафедра, адреса, телефон): кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м.Київ, вул. П. Запорожця, 26, тел. 044_540 96 55

Назва теми дослідження: «Печінкова енцефалопатія: аспекти діагностики, клініко-лабораторні та психологічні особливості, оптимізація лікування »

Де і коли затверджена тема дослідження: протокол №8 засідання Вченої ради Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця від 29. 01. 2015 р.

ПОІНФОРМОВАНА ЗГОДА

I. ЗАПРОШЕННЯ ДО УЧАСТІ В ДОСЛІДЖЕННІ

Ми запрошуємо Вас до участі у дослідженні, що проводиться кафедрою (назва, адреса, телефон): кафедрою пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м.Київ, вул. П. Запорожця, 26, тел. 044_540 96 55

Ми хочемо щоб Ви знали про те, що :

- Участь в цьому дослідженні є добровільною,
- Ви можете відмовитися від участі в дослідженні або вийти з нього в будь-який момент без стягнень або втрати належних Вам пільг. В будь-якому разі Вам не відмовлять в тому, на що Ви маєте право не будучи учасником дослідження,
- Можливо, Ваша участь у дослідженні принесе особисто Вам додаткової користі.
- У результаті дослідження можливо отримати знання, які в майбутньому принесуть користь іншим людям.

- Головний дослідник, або інша уповноважена особа, може відсторонити Вас без Вашої згоди від участі у дослідженні за медичними показниками, або через недотримання Вами вимог дослідження, незвичайних або серйозних побічних явищ.

Перш, ніж Ви погодитесь на участь у дослідженні, обговоріть, не поспішаючи, все з лікарем-дослідником або іншими професіоналами, а також зі своїми родичами або друзями. Для цього Вам надається наступна інформація (розділ II).

II. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Інформуємо Вас про наступне:

1. Відомості про захворювання: Печінкова енцефалопатія – потенційно зворотній розлад центральної нервової системи, зумовлений метаболічними порушеннями, які виникають внаслідок печінково – клітинної недостатності і / або портосистемного шунтування крові і є частим ускладненням і один з найбільш виснажливих проявів захворювань печінки, серйозно впливає на життя пацієнтів та їх сімей. Виділяють два основні механізми розвитку ПЕ. З одного боку, це виражене зниження детоксикуючої функції печінки як результат гострого чи хронічного захворювання. З іншої сторони, це формування функціональних або органічних шунтів між системами портального та загального кровообігів, що приводить до проникнення токсичних продуктів кишкового походження в головний мозок, обходячи печінку. Дослідження пацієнтів із трансплантованою печінкою та пацієнтів після повторних епізодів ПЕ ставить під сумнів повністю зворотній характер хвороби.

2. Діагностика та опис рутинних та сучасних методів лікування: Діагноз ПЕ встановлюють на основі клінічних симптомів та клінічно-лабораторних ознак порушення функції печінки. Необхідно оцінити свідомість, поведінку, інтелект, неврологічний статус (тремор, зміна почерку, психометричні тести). Діагностика явної ПЕ базується на клінічному обстеженні та клінічному рішенні. Клінічні тести використовуються для аналізу тяжкості захворювання. Золотим стандартом є описані вище критерії West-Haven.

Ще одна складність діагностики ПЕ полягає у виявленні мінімальної ПЕ (МПЕ) та прихованої ПЕ (ППЕ), що означає наявність клінічних ознак дисфункції мозку у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки, які не страждають на дезорієнтацію чи астеріксис. Серед діагностичних тестів та інструментальних методів використовують наступні:

1. тест Спілберга - Ханіна та Бека
2. струп-тест;
3. електроенцефалографія (ЕЕГ) з Р 300;

Серед додаткових методів обстеження слід відмітити визначення рівня аміаку в артеріальній крові, який у пацієнтів з ПЕ збільшений у 90% випадків, але тільки високий рівень аміаку крові не несе діагностичної або прогностичної

цінності для пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Однак, якщо рівень аміаку у пацієнта з явною ПЕ у нормі, то діагноз ПЕ під питанням. У випадку прийому ліків, які знижують рівень аміаку, повторне вимірювання рівня аміаку допоможе оцінити ефективність ліків.

3. Мета дослідження: встановити клініко-лабораторні, а саме нейроімунні, запальні, метаболічні та психологічні порушення і розробити нові ефективні способи покращання діагностики, моделювання та фармакологічної корекції ПЕ у хворих на ХЗП.

4. Завдання дослідження:

1. Дослідити нейроаутоімунні реакції у хворих з ПЕ (аутоантитіла до мозкових антигенів: основного білка мієліну (ОБМ), білок S-100, загального людського мозкового антигену (ЗЛМА)).
2. Дослідити цитокіновий статус у хворих з ПЕ (рівень сироваткових інтерлейкінів (ІЛ) 1, 6, 10).
3. Встановити вплив серотоноргічної системи на розвиток ПЕ.
4. Вдосконалити модель ПЕ в експериментальному дослідженні
5. Визначити морфологічні зміни печінки в умовах експериментальної ПЕ.
6. Визначити особливості клініко-неврологічного та нейропсихологічного стану пацієнтів з ПЕ.
7. Дослідити зміни в центральній нервовій системі (ЦНС) методом когнітивно викликаних потенціалів Р300 до лікування ПЕ та після лікування.
8. Удосконалити діагностику ПЕ в залежності від ступеню важкості ПЕ шляхом визначення мозкових антигенів.
9. Розробити ефективний спосіб лікування ПЕ з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку
10. Провести кореляційний аналіз між ступенем ПЕ, інфікованістю, вираженістю фіброзу та цитокіновим статусом у досліджуваних хворих.
11. Удосконалити алгоритм лікування та профілактики ПЕ з урахуванням стану печінки та порівнянням різних схем лікування.

5. Методи дослідження: загальноклінічне, клініко-лабораторне (біохімічні: аміак плазми, альфа фетопротейн, загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, АЛТ, АСТ, активність лужної фосфатази; креатинін, сечовина, азот сечовини, білкові фракції крові; натрій, калій, іонізований кальцій; з визначенням рівнів ліпідів), обстеження на маркери вірусних гепатитів; неврологічне та нейропсихологічне обстеження (шкала депресії Бека, шкала тривожності Спілбергера-Ханіна, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA)), струп-тест. Імунологічне обстеження: визначення субпопуляційного складу лімфоцитів крові (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD56), їх активаційних та апоптотичних ознак (CD25, CD95) за допомогою моноклональних антитіл; визначення рівня цитокінів (інтерлейкіну-6, інтерлейкін – 4, інтерлейкін – 10); обстеження на

нейроаутоімунні реакції, а саме аутоантитіла до мозкових антигенів: основного білка мієліну, білка S - 100, загальному людському мозковому антигену, бактеріологічне дослідження калу. Хворим буде проведена еластометрія печінки та електроенцефалографія з методикою когнітивно визваних потенціалів Р300.

6. Засоби, що будуть використані при дослідженні: дослідження еластичності печінки та визначення ступеня фіброзу проводилось із застосуванням методики соноеластографії на ультразвуковому сканері Ultima RA® (фірма «Радмір», Україна) з використанням мультичастотного датчика 3,5–7,0 МГц та оцінкою ступеня фіброзу паренхіми печінки за шкалою Metavir. Модуль еластографії сканера працює за новим принципом реєстрації поперекових зсувних хвиль (shear waves), що відкриває нові перспективи кількісної оцінки еластичності тканини печінки в УЗ-діагностиці при рутинному скануванні в реальному часі. Визначення рівня цитокінів проводилось за допомогою ІФА наборів фірми «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія). Аутоантитіла до нейроантигенів (ОБМ, S100, NSE, ЗЦМА) визначали за допомогою твердо фазного ІФА (Лісяний М.І. і співав.2002). ОБМ виділяли з мозку дорослих щурів розводки віварію ДУ ІНХУ за модифікацією Палладіна А.В. (1970). Рівень аутоантитіл визначали методом спектрофотометрії на імуноферментному аналізаторі Immunochem і виражали в умовних одиницях (ум.од.).

7. Ступінь участі суб'єктів (пацієнтів, волонтерів тощо) дослідження: розпитування, збір анамнезу, огляд, клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження, тестування, ведення щоденника, призначення та виконання лікування з контрольними візитами через місяць та 3 місяці.

ІІІ. МОЖЛИВІ РИЗИКИ ТА ПОБІЧНІ ЯВИЩА, АБО НЕЗРУЧНОСТІ ДЛЯ СУБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діагностичні та лікувальні заходи, що проводяться під час обстеження, не будуть супроводжуватися ризиками. Методи діагностики та лікування по рівню можливих ризиків і побічних явищ знаходяться в межах стандартних методів.

ІV. КОРИСТЬ ТА ПЕРЕВАГИ ДЛЯ СУБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У рамках даного дослідження пацієнт отримує якісну, сучасну, ефективну та своєчасну діагностику печінкової енцефалопатії, захворювань печінки та коморбідної патології, постійне спостереження та увагу спеціаліста – дослідника, моніторинг клініко – лабораторних досліджень.

Для оптимізації лікування печінкової енцефалопатії буде застосований препарат, який проникає через гематоенцефалічний бар'єр, стимулює синтез

нейромедіаторів, підвищує стійкість нейронів до гіпоксії, сприяє відновленню клітинної мембрани, покращує проведення нервових імпульсів і відновлює свідомість і мислення у пацієнтів з ПЕ при хронічних захворюваннях печінки різної етіології таким чином, підвищить ефективність лікування.

V. ОРГАНІЗАЦІЯ, ЯКА ПРОВОДИТЬ ТА ФІНАНСУЄ ДОСЛІДЖЕННЯ (НАЗВА, АДРЕСА, ТЕЛЕФОН)

кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м.Київ, вул. П. Запорозця, 26, тел. 044_540 96 55

VI. ДОТРИМАННЯ КОНФІДЕНЦІЙНОСТІ ТА ДОЗВІЛ НА ВИКОРИСТАННЯ ПЕРСОНАЛЬНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ПРО СТАН ЗДОРОВ'Я

Інформація, отримана від Вас, буде зібрана та проаналізована як частина цього дослідження. Ця інформація буде об'єднана з даними, отриманими від інших учасників дослідження. Будь-яка інформація, що ідентифікує Вашу особу, буде включено в Ваші медичні дані і буде зберігатися у таємниці. Ця інформація може бути переглянуто представником органів охорони здоров'я або урядових закладів з метою перевірки роботи Дослідного центру. Інформація, яка не ідентифікує Вас особисто, може бути опублікованою у наукових виданнях або використаною у майбутніх клінічних та біомедичних дослідженнях.

Якщо Ви маєте які-небудь запитання, що стосуються Ваших прав як учасника дослідження, самого дослідження, побічних ефектів, шкоди, пов'язаних з ним, або якщо Вам буде необхідна термінова медична допомога під час Вашої участі у дослідженні, Вам належить звернутися до Головного дослідника (лікаря, що проводить дослідження або особи, що уповноважена для контактів).

VII. ЗГОДА

Щоб прийняти участь в цьому дослідженні Ви маєте особисто написати Ваші ініціали, особисто підписати та датувати цю сторінку.

Я підтверджую, що:

- я прочитав та зрозумів всю інформацію і у мене був час подумати над цим

- я мав можливість задати питання , на всі мої запитання були отримана вичерпна інформація
- я розумію, що моя участь є добровільною і я маю можливість вийти з дослідження в будь-який час без пояснення причин, без шкоди для мого поточного лікування
- я отримав копію цієї Форми Поінформованої Згоди
- я погоджуюсь взяти участь у вищевказаному дослідженні

Суб'єкт дослідження (пацієнт):

П.І.Б. (друкованими літерами)	Підпис	Контактні дані, телефон	Дата
			19-02-2018

Головний дослідник:

П.І.Б. (друкованими літерами)		Дата
Манжалій Е.Г.		19-02-2018

Текст Поінформованої згоди погоджений на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця від « 07 » 11 2017 р., протокол № 106