

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ФАЮРА ОКСАНА ПЕТРІВНА

УДК 616.36-004+616.1/.4):(616.839+616.13/.16-018.74-018.6-008.8:612.015.11)]092-08

**ПОРУШЕННЯ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ТА
ВЕГЕТАТИВНОЇ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ З РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ
ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ТА СИНТРОПІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ
ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ; ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Абрагамович Мар'яна Орестівна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри сімейної медицини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Бенца Тетяна Михайлівна,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри терапії

доктор медичних наук, професор
Денесюк Віталій Іванович,
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
професор кафедри внутрішньої медицини № 3

Захист відбудеться 18 вересня 2020 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий «__» серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г. В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією з найтяжчих хвороб у світі, діагностиці та лікуванню якої приділяють особливу увагу, є цироз печінки (ЦП). Ця недуга трактується як хронічна дифузна хвороба печінки зі структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації і фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів із виникненням портальної гіпертензії (ПГ) та печінкової недостатності, тяжкість яких із плином часу наростає (Денесюк В. І., 2012; Абрагамович М. О., 2013; Губергріц Н. Б., Харченко Н. В., 2015; Бенца Т. М., 2017; Schuppan D., Afdhal N., 2008; Abrahamovych O. O. et al., 2013; Zhou W. et al., 2014; Zampino R. et al., 2018). Оскільки печінка – орган з дуже інтенсивними метаболічними та синтетичними функціями, вона однією з перших зазнає дії активних форм кисню (АФК) (Campese V. et al., 2004), велика кількість яких утворюється в ній у разі порушень метаболізму деяких ендогенних і екзогенних сполук, зокрема алкоголю (Assimakopoulos S. et al., 2011; Alexander V. et al., 2018; Zhou C. et al., 2019), медикаментів (Fujita N. et al., 2008), під впливом вірусів гепатитів С (Niki E., 2009; Thabut D., Shah V., 2010; Li H. et al., 2018) і В (Zhang J. et al., 2007; Xu X. et al., 2018), ультрафіолетового випромінювання (Campese V. et al., 2004). За фізіологічно нормальних умов у організмі існує баланс між вмістом вільних радикалів і активністю системи антиоксидантного захисту, адже клітини забезпечені ефективними системами контролю за вмістом внутрішньоклітинних АФК. Проте в разі порушення редокс-гомеостазу, яке є у хворих на ЦП, виникає оксидативний стрес (Alexander V. et al., 2018) із посиленням синтезу АФК та ослабленням антиоксидантного захисту. Водночас виникає ендотеліальна дисфункція з порушенням обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові хворих, а також вегетативний дисбаланс із появою позапечінкових синтропічних уражень внутрішніх органів (Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., 2013; Денесюк В. І., Процюк Р. Г., 2017; Абрагамович М. О. та ін., 2019; Vairappan B. et al., 2015; Abrahamovych O. et al., 2016), наявність яких часто стає причиною погіршення якості життя, а також інвалідизації чи й смерті хворих, нерідко ще у працездатному віці (Абрагамович М. О. та ін., 2019; Galicia-Moreno M. et al., 2016; Mizuno K. et al., 2017; Li H. et al., 2018).

Попри наявність інформації про важливу роль порушення редокс-гомеостазу з домінуванням оксидативного стресу в етіології та патогенезі ЦП, а також про те, що синтропічні ураження внутрішніх органів, важливими патогенетичними ланками виникнення яких є ендотеліальна та вегетативна дисфункція, – це невід’ємні компоненти цирозної хвороби печінки й негативні чинники наростання її тяжкості, діагностичний пошук зазвичай завершується верифікацією лише ураження печінки.

Оксидативний стрес є однією з головних, проте недостатньо вивчених, «мішеней» фармакологічного впливу у хворих на ЦП. А фрагментарність інформації щодо використання у комплексному лікуванні таких хворих

лікарських засобів для забезпечення коригування цих порушень редокс-гомеостазу не дозволила забезпечити їх ефективне лікування. Вказане є обґрунтуванням доцільності й актуальності виконання дослідження за обраною темою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Ураження печінки змішаного генезу: діагностика та сучасні принципи диференційованого лікування» (№ державної реєстрації: 0107U001051) і «Стан гепатобіліарної системи у хворих терапевтичного профілю» (№ державної реєстрації 012U000160), співвиконавцем яких є здобувач.

Мета і завдання дослідження. Удосконалити діагностику, патогенетично обґрунтувати й підвищити ефективність лікування хворих із різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів за результатами виявлення порушень редокс-гомеостазу, ендотеліальної і вегетативної функцій.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати стан печінки і синтропічні коморбідні ураження внутрішніх органів у хворих на різної тяжкості цироз печінки.
2. Вивчити стан редокс-гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій у хворих на різної тяжкості цироз печінки.
3. Виявити патогенетичні механізми оксидативного стресу як чинника виникнення ендотеліальної дисфункції та вегетативного дисбалансу у хворих на цироз печінки.
4. З'ясувати стан редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів.
5. Обґрунтувати принципи та з'ясувати ефективність модифікованого комплексного лікування хворих на цироз печінки з урахуванням виявлених порушень.

Об'єкт дослідження – ЦП, синтропічні ураження внутрішніх органів, редокс-система, ендотеліальна система, вегетативна нервова система (ВНС).

Предмет дослідження – клінічно-лабораторні показники стану редокс-гомеостазу, ВНС та ендотеліальної функції у хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів, патогенетичні механізми їх виникнення, ефективність патогенетично обґрунтованого модифікованого комплексного лікування хворих на ЦП.

Методи дослідження. Комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень, який передбачає послідовне отримання інформації про стан печінки, синтропічні ураження внутрішніх органів, стан редокс-гомеостазу, ендотеліальної і вегетативної функцій у хворих на ЦП. Клінічні: опитування, об'єктивний огляд (загальний і за системами). Лабораторні (дослідження крові): окрім рутинних маркери редокс-гомеостазу (малоновий діальдегід (МДА), каталаза (КАТ)), ендотеліальної функції

(ендотелін-1 (Е-1), циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ)), показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (ренін, альдостерон) і мозковий натрійуретичний пептид (НУП). Інструментальні обстеження: окрім рутинних ультразвукова доплер-кардіографія, добове моніторування артеріального тиску, варіабельність серцевого ритму (ВСР). Статистичні: методи описової статистики, порівняння вибірок із нормальним розподілом з використанням t-критерію Стюдента (В. С. Госсета), порівняння трьох груп і більше з проведенням дисперсійного аналізу ANOVA з пост-хок Дж. Тьюкі; порівняння вибірок із ненормальним розподілом з використанням критерію Х. Б. Манна–Д. Р. Уїтні, порівняння трьох груп і більше з використанням критерію В. Краскала–В. А. Уолліса (з пост-хок О. Дж. Дана), кореляційний (коефіцієнт кореляції К. Пірсона у випадку нормального розподілу та коефіцієнт кореляції Ч. Спірмена у випадку ненормального розподілу), перцентильний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше виявлено, що у хворих на ЦП зі збільшенням вмісту МДА в сироватці крові зменшується вміст КАТ в сироватці крові, що, за результатами наших досліджень, супроводжується наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, підтверджуючи посилення впливу оксидативного стресу на організм, що на стадії компенсації ЦП, незначно стимулює активацію системи антиоксидантного захисту, з подальшим її поступовим пригніченням на стадіях суб- і декомпенсації, позбавляючи організм захисту від шкідливого впливу АФК.

Уперше обґрунтовано доцільність визначення індексу редокс-гомеостазу (ІРГ) як важливого критерію оцінки стану редокс-системи у хворих на ЦП різного ступеня тяжкості, що дало змогу констатувати, що у більшості (94,7%) хворих на ЦП є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують (88,0 %) хворі з ознаками переважання у системі прооксидантів і послаблення активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення ІРГ зменшується з наростанням тяжкості ЦП.

Виявлено, що у хворих на ЦП оксидативний стрес може бути тригерним механізмом виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу в системі вазоконстрикторів-вазодилаторів. Зі збільшенням вмісту в сироватці крові МДА достовірно збільшується вміст у сироватці крові мозкового НУП ($r = 0,34$; $p < 0,05$), альдостерону ($r = 0,30$; $p < 0,05$), Е-1 ($r = 0,27$; $p < 0,05$), реніну ($r = 0,27$; $p < 0,05$), цГМФ ($r = 0,25$; $p < 0,05$); зі зменшенням вмісту в сироватці крові антиоксидантного ферменту КАТ достовірно збільшується вміст у сироватці крові Е-1 ($r = -0,32$; $p < 0,05$), альдостерону ($r = -0,31$; $p < 0,05$), мозкового НУП ($r = -0,31$; $p < 0,05$), цГМФ ($r = -0,26$; $p < 0,05$), реніну ($r = -0,22$; $p < 0,05$).

Уперше з'ясовано, що оксидативний стрес впливає на ВНС у хворих на ЦП, призводячи до її дисфункції, з переважанням впливу симпатичного відділу над парасимпатичним, проте реалізація домінуючого впливу симпатичної ланки ВНС мінімізується унаслідок зниження чутливості рецепторів судин до вазоконстрикторів, у тому числі й до нейромедіаторів.

Уперше отримано інформацію, що у хворих на ЦП виникає оксидативний стрес, який через негативний вплив на ендотеліальну функцію та ВНС бере участь у патогенезі виникнення синтропічних уражень внутрішніх органів. Тяжкість цирозної гастропатії (ЦГП), варикозно розширених гемороїдальних вен (ВРГВ), цирозної кардіоміопатії (ЦКМП), артеріальної гіпотензії, печінкової енцефалопатії (ПЕ), коагулопатій, остеопорозу достовірно ($p < 0,05$) нарастає зі збільшенням вмісту у сироватці крові МДА та зменшенням вмісту там КАТ, які корелюють з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, дозволяючи припустити їх причинно-наслідковий зв'язок.

Уперше обґрунтовано диференційоване включення антиоксидантів у комплексне лікування хворих на ЦП зі зменшеним ІРГ, а також його ефективність (позитивний результат зафіксовано у 83,33 % хворих, які його отримували), яка залежить від значень ІРГ до лікування й тяжкості ЦП і найменшою є у хворих на стадії декомпенсування недуги.

Практична цінність отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність комплексного обстеження хворих на ЦП з метою оцінки стану власне печінки та виявлення синтропічних уражень внутрішніх органів.

Доведено необхідність включення в діагностичний комплекс методів оцінки редокс-гомеостазу, а також аргументовано необхідність використання ІРГ як важливого критерію оцінки стану редокс-системи у хворих на ЦП різного ступеня тяжкості, який дозволяє визначити доцільність включення антиоксидантів у комплексне лікування, а також з'ясувати його ефективність.

Обґрунтовано потребу модифікувати стандартне комплексне лікування хворих на ЦП зі значенням ІРГ $< 7,6$ із додаванням антиоксидантів – ретинолу пальмітату (вітаміну А) 100000 МО – 1 р./дн., α -токоферолу ацетату (вітаміну Е) 0,1 г – 1 р./дн. внутрішньо після їди щодня, аскорбінової кислоти 0,05 г – по 2 табл. 1 р./дн. внутрішньо після їди щодня, селену 0,0002 г – по 1 табл./дн. внутрішньо після їди щодня упродовж двох місяців, що достовірно поліпшує ефективність лікування хворих на ЦП.

Визначено, що модифіковане комплексне лікування хворих на ЦП необхідно призначати на якомога раніших стадіях недуги.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес гастроентерологічного й терапевтичного (з 2017 р. – кардіологічного) відділів Комунального некомерційного підприємства (КНП) Львівської обласної ради (ЛОР) «Львівська обласна клінічна лікарня» («ЛОКЛ»), терапевтичного відділу «Університетської клініки Харківського національного медичного університету», терапевтичного відділу Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська, клініки терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділами Військово-медичного клінічного центру, м. Львів, Державна прикордонна служба України, у педагогічний процес підготовки студентів медичного факультету Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького та

Харківського національного медичного університету, що підтверджено 19 актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Авторка самостійно проаналізувала сучасну літературу за темою дисертації, здійснила патентно-інформаційний пошук, обґрунтувала актуальність теми дисертаційної роботи, визначила мету й сформулювала завдання дослідження. Дисертантка безпосередньо брала участь у клінічному обстеженні та лікуванні хворих, самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів, обґрунтувала висновки, розробила практичні рекомендації, забезпечила їх впровадження у практику, підготувала й опублікувала у вигляді наукових статей результати досліджень, власноручно написала дисертацію і автореферат. Запозичень ідей і розробок співавторів публікацій не було. Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на форумах: Міжнародна науково-практична конференція «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (м. Львів, 2013), XI international research and practice conference «Science and Education» (Munich, Germany, 2015), Підсумкова LX науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 2017), 6th Ukraininan Congress for Cell Biology with international representation (Yaremche, Ukraine, 2019).

Дисертаційна робота апробована 28.01.2020 р. на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 1, сімейної медицини та пропедевтики внутрішньої медицини № 1 ЛНМУ імені Данила Галицького.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 25 праць, із яких 14 статей у фахових наукових виданнях України, 4 статті в журналах, включених до наукометричної бази Scopus, 3 патенти на корисну модель, 4 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 210 сторінках комп'ютерного набору, з яких 120 сторінок займає основний зміст, і складається з анотації, вступу, огляду літератури, загальної клінічної характеристики хворих з описом методологічних принципів і методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (266 найменувань, із яких 54 кирилицею, 212 – латиницею) та 8 додатків. Робота ілюстрована 29 таблицями і 25 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали, методологія і методи досліджень. Набір фактичного матеріалу розпочато з відбору в архіві КНП ЛОР «ЛОКЛ» у рандомізований спосіб з попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю») різного ступеня тяжкості

(за індексом функціональної недостатності за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh (1964)) та уражень внутрішніх органів, частота яких достовірно змінювалася з наростанням тяжкості ЦП, а тому вони трактувалися як синтропічні (Абрагамович М. О. та ін., 2013), історій хвороб 312 хворих (95 жінок (30,4 %) віком $49,32 \pm 11,61$ років; 217 чоловіків (69,6 %) віком $47,83 \pm 10,35$ років) за період 2010–2015 рр., у яких нами проаналізовано результати комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження печінки, з підрахунком ступеня тяжкості ураження печінки, що дозволило виявити характер, частоту й тяжкість ураження власне печінки. З усіх 312 хворих повторно ушпиталено у Львівський обласний гепатологічний центр, створений кафедрою внутрішньої медицини № 1 ЛНМУ імені Данила Галицького на базі гастроентерологічного відділу КНП ЛОР «ЛОКЛ», 81 хворого (26 жінок (32,10 %) віком $49,50 \pm 10,40$ років, 55 чоловіків (67,90 %) віком $45,67 \pm 10,84$ років), яким після отримання письмової згоди на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України проведено оцінку стану редокс-гомеостазу, ендотеліальної функції і стану ВНС. Референтні величини виміряно у 20 практично здорових добровольців контрольної групи (КГ) аналогічних статі й віку (9 жінок (45,0 %) віком $40,23 \pm 10,54$ років, 11 чоловіків (55,0 %) віком $45,66 \pm 11,44$ років). Дизайн дослідження зображено на рисунку 1.

Відповідно до *першого завдання*, використовуючи інформацію з архівних історій хвороб 312 хворих на ЦП, ми проводили оцінку стану печінки (наявність цитолізного, холестазного, мезенхімально-запального, гепатодепресивного, також синдрому ПГ) і синтропічних уражень внутрішніх органів з урахуванням тяжкості ЦП, верифікованої згідно з критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh (1964). З метою комплексної оцінки стану печінки розраховано ступінь тяжкості ураження печінки (СТУП) – (5–10 балів – СТУП I ступеня тяжкості, 15–20 балів – СТУП II ступеня тяжкості, 25–30 балів – СТУП III ступеня тяжкості) (Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., 2013; Абрагамович О. О. та ін., 2013). Синтропічними ураженнями інших органів і систем у хворих на ЦП, відповідно до його удосконаленої класифікації (Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., 2013; Абрагамович О. О. та ін., 2013), вважалися такі: серед уражень системи травлення – варикозно розширені вени стравоходу (ВРВС), ЦГП, ВРГВ; органів системи кровообігу – артеріальна гіпотонія, ЦКМП, порушення ритму серця (синусова тахікардія, миготлива аритмія); дихальної системи – гепатопульмональний синдром (ГПС); сечовидільної системи – гепаторенальний синдром (ГРС) I і II типу; центральної нервової системи (ЦНС) – ПЕ; кістково-суглобової системи – остеопенія, остеопороз; системи кровотворення – анемії, лейкоцитоз, тромбоцитопенії і коагулопатії тощо (Абрагамович М. О., 2013).

Виконання *другого завдання* складалося з *трьох етапів*. Для з'ясування стану редокс-системи на *першому етапі* у 75 в рандомізований спосіб відібраних хворих додатково визначали вміст продуктів окиснення

тіобарбітурової кислоти, зокрема, МДА (Тимбурлатов Р. Р., Селезнев Е. И., 1981) й антиоксидантного ферменту КАТ (Короліук М. А., 1983).

Після отримання результатів показників МДА та КАТ нами запропоновано і розраховано комплексний показник оцінки стану системи про-і антиоксидантів – ІРГ – співвідношення вмісту КАТ і МДА. Зменшене значення ІРГ ($< 7,6$) вважалося показником порушення редокс-гомеостазу з перевагою в системі прооксидантів, значення в межах 7,6–18,1 – балансом у системі редокс-гомеостазу, збільшене ($> 18,1$) – показником надмірної активності антиоксидантної системи.

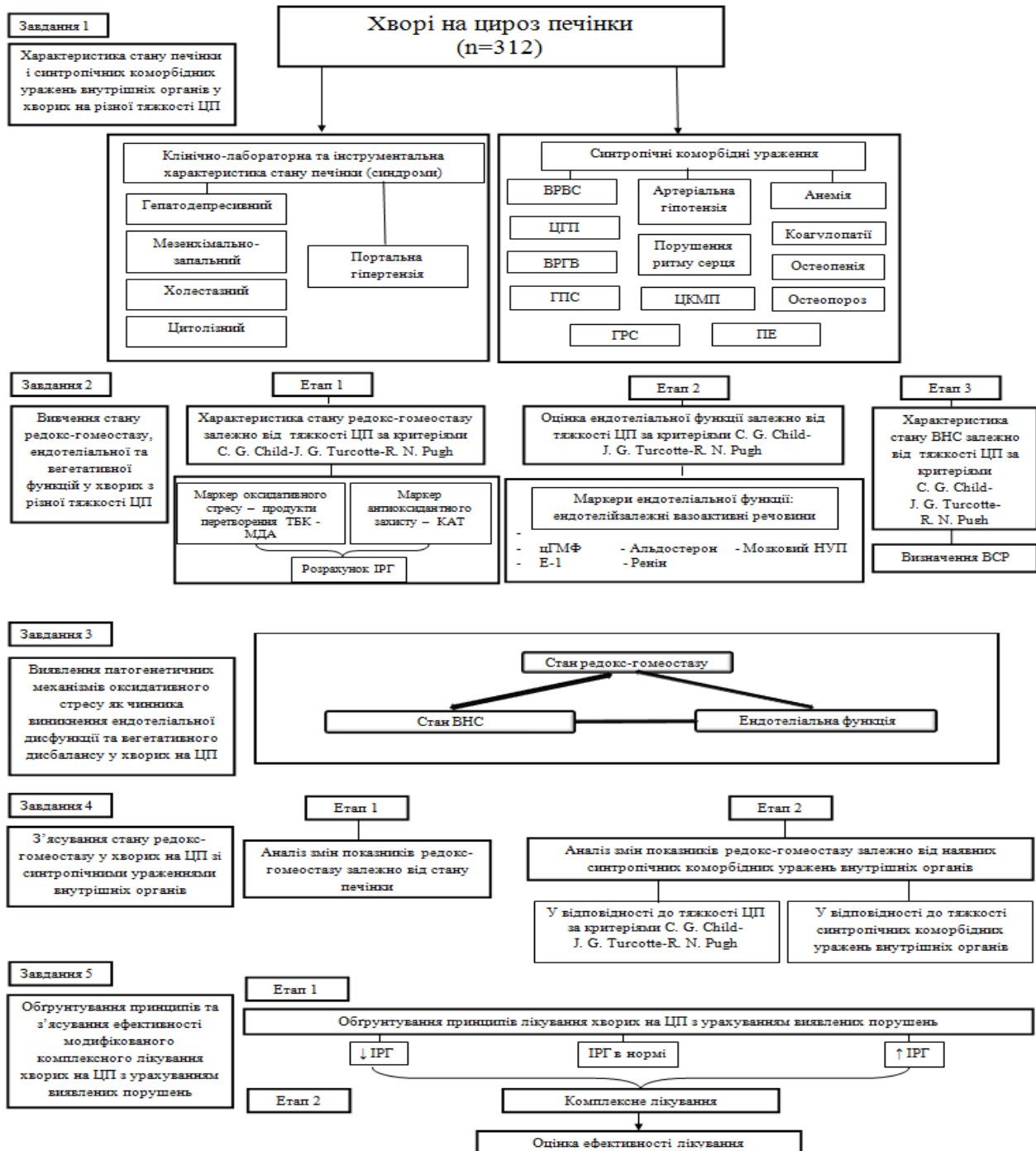


Рисунок 1. Дизайн дослідження

Дослідження ендотеліальної функції, відповідно до *другого етапу*, проводили шляхом вивчення у рандомізований спосіб відібраних хворих вмісту в плазмі крові цГМФ, який достовірно свідчить про вміст оксиду азоту (Курсов С. В. та ін., 2009), за допомогою тестового набору Assay Designs CorrelateEIA cyclic GMP (США), місцевого вазоконстриктора – Е-1 набором Assay Designs Correlate-EIA Е-1 (США); стан РААС оцінювали за вмістом її компонентів – реніну – набором DRG International Inc. EIA-5125 (США) та альдостерону набором DRG International Inc. EIA-4128 (США); вміст мозкового НУП у плазмі крові вивчали набором BioTek Instruments (США).

Для з'ясування стану ВНС, відповідно до *третього етапу*, у цих же хворих проведено реєстрацію ВСР на комп'ютерному електрокардіографі «Полі-Спектр» (фірми «Нейрософт», м. Іваново, Росія) із визначенням показників часового (частота серцевих скорочень (ЧСС) і похідні від неї статистичні величини) й частотного (загальна спектральна потужність (англ. total power - TP), коливання дуже низької частоти (англ. very low frequency – VLF, VLF %), низькочастотні коливання (англ. low frequency – LF, LF %) та високочастотні коливання (англ. high frequency – HF, HF %)) аналізів (Яблучанский Н. И., Мартыненко А. В., 2010; Коваленко С. О., Кудій Л. І., 2016).

Відповідно до *третього завдання*, з'ясовували залежність між вмістом МДА, КАТ та вазоактивних гуморально-метаболических речовин, а саме – цГМФ, Е-1, реніну, альдостерону, мозкового НУП в сироватці крові у рандомізований спосіб відібраних хворих на ЦП, а також проводили аналіз взаємозв'язку між зміненими параметрами редокс-гомеостазу та показниками ВСР до і після навантаження у цієї категорії хворих із використанням кореляційного аналізу.

Виконання *четвертого завдання* проводили у *два етапи*. На *першому етапі* проаналізовано вміст МДА та КАТ залежно від стану печінки, а саме синдромів її ураження. З цією метою розраховано комплексний показник – СТУП. Відповідно до *другого етапу* охарактеризовано стан редокс-гомеостазу у хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями та його залежність від тяжкості ЦП, а також власне синтропічних уражень внутрішніх органів.

Виконуючи *п'яте завдання*, на *першому етапі* ми обґрунтували принципи лікування хворих на ЦП з урахуванням виявлених змін редокс-гомеостазу – показника ІРГ, зокрема, поділом хворих на групи з його зменшенням, збільшенням і нормальним значенням, та призначивши на *другому етапі* антиоксиданти лише у комплексному лікуванні хворим зі зменшеним ІРГ. Для оцінки ефективності лікування визначали показники редокс-системи – вміст МДА і КАТ у сироватці хворих після лікування з подальшим підрахунком ІРГ та проведенням статистичного порівняння отриманих результатів до і після лікування. Оцінка ефективності лікування передбачала «об'єктивну» оцінку, тобто оцінку дослідником клінічно-лабораторних показників хворих до і після завершення курсу лікування за такими критеріями лікування: 1. Відмінний результат – одужання; 2. Добрий результат – значне поліпшення, більшість показників нормалізувалися; 3. Задовільний результат – незначне поліпшення,

деякі показники поліпшилися; 4. Поганий результат – без поліпшення; 5. Дуже поганий результат – погіршення, трансформація в онкологічну недугу чи смерть.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмах Excel, 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Усі показники пройшли перевірку на нормальність розподілу. Для порівняння вибірок із нормальним (гаусівським) розподілом застосовували t-критерій Стюдента (В. С. Госсета), порівняння трьох груп і більше – ANOVA (з пост-хок Дж. Тьюкі). Для порівняння вибірок із ненормальним (негаусівським) розподілом застосовували критерій Х. Б. Манна–Д. Р. Уїтні, порівняння трьох груп і більше – В. Краскела–В. А. Уолліса (з пост-хок О. Дж. Дана). Для виявлення та оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції К. Пірсона (r-Pearson) у випадку нормального розподілу та коефіцієнта кореляції Ч. Спірмена (r-Spearman) у випадку ненормального розподілу. Отримані результати у випадку нормального розподілу представили у вигляді $M \pm \sigma$, n – кількість обстежених пацієнтів у групі, у випадку ненормального розподілу – Me (25,0 %; 75,0 %). Статистично достовірною вважали різницю за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами характеристики стану печінки та синтропічних уражень, відповідно до *першого завдання*, виявлено, що з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh погіршується стан печінки – достовірно ($p < 0,05$) збільшується як частота гепатодепресивного, мезенхімально-запального, цитолізного, холестазного клінічно-лабораторних синдромів, так і синдрому ПГ, що підтверджено підрахунком інтегративного показника СТУП та достовірним ($p < 0,01$) його збільшенням, а також таких синтропічних уражень, як ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, порушення ритму серця, артеріальна гіпотензія, ГПС, ГРС, ПЕ, остеопороз, анемія, коагулопатії ($p < 0,05$), які визначають тяжкість перебігу ЦП і є предиктором несприятливого прогнозу для хворих на ЦП.

Проаналізувавши стан редокс-гомеостазу, відповідно до *другого завдання*, виявлено його дисбаланс із достовірним (ANOVA $F = 22,52$, $p < 0,001$) збільшенням вмісту МДА з наростанням тяжкості ЦП, підтвердженням попарним порівнянням його значень у хворих різних класів тяжкості ЦП з виявленням достовірної різниці ($p < 0,001$) між усіма парами, що пояснює посилення оксидативного стресу з декомпенсуванням хвороби. Проведений нами аналіз із розрахунком перцентилів вказує на те, що вміст КАТ у хворих на ЦП зменшувався з його декомпенсацією (за результатами одностороннього дисперсійного аналізу, критерій В. Краскела–В. А. Уолліса $H = 19,87$; $p < 0,001$), що свідчить про послаблення антиоксидантного захисту організму. Результати обчислення ІРГ підтверджують, що у 94,7 % хворих є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують хворі (88,0 %) з ознаками

переваги в системі прооксидантів і послаблення активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення ІРГ зменшується з наростанням тяжкості ЦП. Як наслідок, можемо стверджувати, що у хворих на ЦП виникає дисбаланс у редокс-системі, що посилюється з наростанням його тяжкості.

У зв'язку з тим що ендотеліоцити є одними з найбільш чутливих до АФК клітинами, ми вивчали стан ендотелію з визначенням вмісту ендотелійзалежних вазоактивних речовин. Виявлено, що вміст цГМФ у хворих на ЦП достовірно (p ANOVA $< 0,05$) збільшується з декомпенсуванням хвороби, що підтверджено попарним порівнянням значень у хворих різних класів тяжкості із використанням пост-хоку Дж. Тьюкі, що свідчить про збільшення вмісту вазодилататора оксиду азоту у цієї категорії хворих із наростанням тяжкості ЦП. Уміст E-1, за результатами статистичного аналізу отриманих результатів зі застосуванням перцентильних значень, свідчить про те, у хворих на ЦП він достовірно ($p < 0,05$) збільшувався з його декомпенсацією; подальше проведення попарного тесту О. Дж. Дана свідчить про наростання локальної вазоконстрикції. Вивчення стану РААС показало достовірне ($p < 0,001$) збільшення вмісту реніну й альдостерону у хворих на ЦП з декомпенсуванням хвороби за відсутності їх вазоконстрикторного впливу через втрату до них чутливості рецепторів судин, що стає важливим маркером судинної дисфункції. З'ясовано, що з декомпенсуванням ЦП вміст мозкового НУП достовірно ($p < 0,001$) збільшується, наслідком чого є різка вазодилатація судин через його дію на рецептори, що містяться в їх м'язовому шарі. Отже, внаслідок дисбалансу вазоактивних субстанцій у хворих на ЦП виникає ендотеліальна дисфункція.

Оцінка стану ВНС у хворих на ЦП, підтвердила порушення у хворих із ЦП та переважання впливу симпатичного відділу над парасимпатичним із прямо пропорційним посиленням нейрогуморальних впливів відповідно до тяжкості ЦП за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, що є однією з патогенетичних ланок порушення регуляції судинного тонуусу та балансу гуморальних чинників. Унаслідок виникнення локальної вазоконстрикції з подальшою компенсаторною периферійною вазодилатацією та активацією парасимпатичної нервової системи компенсаторно у хворих на ЦП виникає гіперактивність РААС, спричинена виникненням гіпоперфузії нирок через неадекватну периферійну вазодилатацію, гіпотонію з утворенням надмірної кількості реніну, ангіотензину II і альдостерону, у результаті чого відбувається активація симпатичної ланки. У результаті її активації посилюється утворення адреналіну, норадреналіну, ацетилхоліну, проте внаслідок ендотеліальної дисфункції рецептори ендотеліоцитів стають нечутливими до них і регуляція процесів переходить на нейрогуморальний рівень.

Відповідно до *третього завдання*, виявлено, що зі збільшенням вмісту МДА в сироватці крові хворих на ЦП достовірно збільшується вміст мозкового НУП у сироватці крові ($r = 0,34$; $p < 0,05$), альдостерону ($r = 0,30$; $p < 0,05$), E-1 ($r = 0,27$; $p < 0,05$), реніну ($r = 0,27$; $p < 0,05$), маркера кількості вазодилататора

оксиду азоту – цГМФ ($r = 0,25$; $p < 0,05$). Зі зменшенням вмісту антиоксидантного ферменту КАТ у сироватці крові достовірно збільшується вміст Е-1 у сироватці крові ($r = -0,32$; $p < 0,05$), альдостерону ($r = -0,31$; $p < 0,05$), НУП ($r = -0,31$; $p < 0,05$), цГМФ ($r = -0,26$; $p < 0,05$), реніну ($r = -0,22$; $p < 0,05$).

Дослідивши стан ВНС, можна стверджувати, що вказані зміни показників ВСР та значимість їх кореляційних зв'язків з умістом МДА та КАТ підтверджують патогенетичний зв'язок між порушеннями редокс-гомеостазу та ураженням ВНС у хворих на ЦП (саме особливою динамікою показників відсоткової структури загальної спектральної потужності), тобто регулювання внутрішніх процесів за рахунок гуморально-метаболических чинників.

Отже, оксидативний стрес запускає патогенетичні механізми зі залученням у цей процес оксиду азоту, цГМФ, Е-1, ангіотензину II, альдостерону, що призводить до ендотеліальної дисфункції та супроводжується дисбалансом у ВНС, із переважанням впливу симпатичного відділу над парасимпатичним, проте симпатикотонія, поряд з розбалансуванням у системі місцевих ендотеліальних сполук, мінімізується за рахунок зменшення чутливості рецепторів судин до вазоконстрикторів.

Як результат ендотеліальної та вегетативної дисфункцій у хворих на ЦП виникають такі синтропічні ураження, як ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, порушення ритму, артеріальна гіпотензія, ПЕ, ГПС, ГРС, коагулопатія, остеопороз, із яких найчастіше – ВРВС, ГПС та коагулопатія. А оскільки можливим тригером виникнення дисбалансу ендотеліальної та вегетативної систем є оксидативний стрес, відповідно до *четвертого завдання*, власне ендотеліальна та вегетативна дисфункції, зумовлені впливом АФК, стають можливою патогенетичною ланкою появи синтропій. Частота ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, порушення ритму, артеріальної гіпотензії, ПЕ, коагулопатії, остеопорозу у хворих на ЦП збільшується з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh ($p < 0,05$) поряд із порушенням балансу у редокс-системі – достовірним ($p < 0,05$) збільшенням вмісту МДА та зменшенням вмісту КАТ, що підтверджує їх причинно-наслідковий зв'язок. Із наростанням дисбалансу в системі про- і антиоксидантів та тяжкості ЦП наростає також тяжкість синтропій. Виявлено, що зі збільшенням вмісту в сироватці крові МДА достовірно наростає тяжкість ГПС ($r = 0,6$; $p < 0,001$), остеопорозу ($r = 0,53$; $p < 0,001$), ЦКМП ($r = 0,39$; $p < 0,001$), ЦГП ($r = 0,34$; $p < 0,01$), ВРВС ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ВРГВ ($r = 0,26$; $p < 0,05$), ПЕ ($r = 0,24$; $p < 0,05$); зі зменшенням же вмісту в сироватці крові КАТ наростає тяжкість ГПС ($r = -0,54$; $p < 0,001$), остеопорозу ($r = -0,47$; $p < 0,001$), ВРГВ ($r = -0,32$; $p < 0,01$), ЦГП ($r = -0,31$; $p < 0,01$), ВРВС ($r = -0,30$; $p < 0,01$), артеріальної гіпотензії ($r = -0,26$; $p < 0,05$), ЦКМП ($r = 0,24$; $p < 0,05$).

Підсумувавши отримані результати, власний клінічний дослід та інформацію з новітніх літературних джерел про те, що вітамін Е допомагає зменшити апоптоз, відновити редокс-статус, сприяючи зменшенню вмісту МДА та збільшенню вмісту сироваткового оксиду азоту й активності

антиоксидантів, а його антиоксидантний ефект посилюється за достатньої кількості вітаміну А, що допомагає елімінувати активні форми кисню, в синергічній взаємодії з вітаміном С, який поглинає майже всі фізіологічно важливі вільні радикали, інактивуючи супероксидний, гідроксильний аніони та пероксидний радикал, гіпохлорит і синглетний кисень; враховуючи також, що мікроелемент селен, своєю чергою, є компонентом селенопротеїнів і антиоксидантних ферментів, відповідно до *п'ятого завдання*, ми, попередньо обґрунтувавши, модифікували стандартну схему лікування хворих на ЦП. У лікувальний комплекс хворих із зменшеним ІРГ додано лікарські засоби з антиоксидантними властивостями: комплексний лікарський засіб, який містить ретинолу пальмітату (вітаміну А) 100000,0 МО і α -токоферолу ацетату (вітаміну Е) 0,1 г – по 1 капсулі 1 р./дн. внутрішньо після їди щодня; аскорбінової кислоти 0,05 г – по 2 табл. 1 р./дн. внутрішньо після їди щодня; селену 0,0002 г – по 1 табл./дн. внутрішньо після їди щодня упродовж двох місяців.

З метою об'єктивної оцінки ефективності проведеного лікування усім хворим зі зменшеним ІРГ до лікування проведено визначення у сироватці крові МДА та КАТ із розрахунком ІРГ через два місяці після початку лікування. Відповідно до отриманих результатів виявлено, що відмінного результату лікування не досягнуто в жодному випадку. Загалом позитивний результат зафіксовано у 55 хворих (83,33 %), добрий – у 14 (21,21 %), задовільний – у 41 (62,12 %), поганий – лише в 11 (16,67 %); дуже поганого результату лікування не було. За результатами статистичного аналізу з'ясовано, що позитивний результат спостерігався достовірно ($p < 0,001$) частіше, ніж поганий. Отримані нами результати «об'єктивної» оцінки ефекту комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням порушень редокс-балансу свідчать, що використання модифікованого нами комплексу лікування, яке враховує вплив оксидативного стресу на організм хворих на ЦП, як можливого тригера виникнення ендотеліальної та вегетативної дисфункції, а отже, й синтропічних уражень, беручи до уваги їх причинно-наслідковий зв'язок, дає змогу поліпшити стан хворих, а на ранніх етапах хвороби – і попередити ендотеліальний та вегетативний дисбаланси. Отже, отримані результати свідчать про доцільність призначення антиоксидантів у складі стандартного комплексного лікування, яку слід обґрунтовувати попереднім розрахунком ІРГ.

У підсумку можна стверджувати, що комплексне лікування хворих на ЦП із синтропічними ураженнями внутрішніх органів вимагає урахування оксидативного стресу як патогенетичної ланки виникнення ендотеліальної та вегетативної дисфункції і, як наслідок, синтропічних уражень внутрішніх органів, що дає змогу достовірно підвищити ефективність лікування цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення й нове розв'язання актуального наукового завдання – удосконалити діагностику, патогенетично обґрунтувати й підвищити ефективність лікування хворих із різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів за результатами виявлення порушень редокс-гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій.

1. Із наростанням тяжкості цирозу печінки за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh достовірно ($p < 0,05$) збільшується як частота гепатодепресивного, мезенхімально-запального, цитолізного, холестазного клінічно-лабораторних синдромів і синдрому портальної гіпертензії, що підтверджується визначенням ступеня тяжкості ураження печінки і свідчить про наростання тяжкості ураження печінки, так і таких позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, як варикозно розширені вени стравоходу, цирозна гастропатія, варикозно розширені гемороїдальні вени, цирозна кардіоміопатія, порушення ритму серця, артеріальна гіпотензія, гепатопульмональний синдром, гепаторенальний синдром, печінкова енцефалопатія, остеопороз, анемія, коагулопатії ($p < 0,05$).

2. У 88,0 % хворих на цироз печінки виникає оксидативний стрес зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові ($p < 0,001$) та зменшенням вмісту каталази в сироватці крові ($p < 0,001$), достовірним збільшенням вмісту в сироватці крові ендотелійзалежних вазоактивних речовин (циклічного гуанозинмонофосфату ($p < 0,05$), ендотеліну-1 ($p < 0,05$), реніну ($p < 0,05$), альдостерону ($p < 0,001$), натрійуретичного пептиду ($p < 0,001$)), а також дисбаланс вегетативної нервової системи, з переважанням впливу симпатичного відділу над парасимпатичним, вираженість яких посилюється з наростанням тяжкості цирозу печінки за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte– R. N. Pugh.

3. Індекс редокс-гомеостазу є важливим критерієм оцінки стану редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості, який дозволив встановити, що у більшості з них (94,7 %) є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують (88,0 %) хворі з ознаками переваги в системі прооксидантів і послаблення активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення індексу редокс-гомеостазу зменшується з наростанням тяжкості цирозу печінки.

4. Патогенетично оксидативний стрес у хворих на цироз печінки може бути тригерним чинником виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу в системі вазоконстрикторів-вазодилататорів – зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду у сироватці крові достовірно збільшується вміст мозкового натрійуретичного пептиду у сироватці крові ($r = 0,34$; $p < 0,05$), альдостерону ($r = 0,30$; $p < 0,05$), ендотеліну 1 ($r = 0,27$; $p < 0,05$), реніну ($r = 0,27$; $p < 0,05$), циклічного гуанозинмонофосфату ($r = 0,25$; $p < 0,05$), зі зменшенням вмісту антиоксидантного ферменту каталази в

сироватці крові достовірно збільшується вміст ендотеліну 1 ($r = -0,32$; $p < 0,05$), альдостерону ($r = -0,31$; $p < 0,05$), мозкового натрійуретичного пептиду ($r = -0,31$; $p < 0,05$), циклічного гуанозинмонофосфату ($r = -0,26$; $p < 0,05$), реніну ($r = -0,22$; $p < 0,05$) у сироватці крові та вегетативний дисбаланс, що підтверджено змінами показників варіабельності серцевого ритму та значимістю їх кореляційних зв'язків із вмістом малонового діальдегіду та каталази.

5. Частота синтропічних цирозної гастропатії, варикозно розширених гемороїдальних вен, цирозної кардіоміопатії, порушень ритму, артеріальної гіпотензії, печінкової енцефалопатії, коагулопатії, остеопорозу збільшується зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові та зменшенням вмісту каталази у сироватці крові; зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду у сироватці крові наростає тяжкість гепатопульмонального синдрому ($r = 0,6$; $p < 0,001$), остеопорозу ($r = 0,53$; $p < 0,001$), цирозної кардіоміопатії ($r = 0,39$; $p < 0,001$), цирозної гастропатії ($r = 0,34$; $p = 0,001$), варикозно розширених вен стравоходу ($r = 0,28$; $p < 0,05$), варикозно розширених гемороїдальних вен ($r = 0,26$; $p < 0,05$); печінкової енцефалопатії ($r = 0,24$; $p < 0,05$), а зі зменшенням вмісту каталази у сироватці крові наростає тяжкість гепатопульмонального синдрому ($r = -0,54$; $p < 0,001$), остеопорозу ($r = -0,47$; $p < 0,001$), варикозно розширених гемороїдальних вен ($r = -0,32$; $p < 0,01$), цирозної гастропатії ($r = -0,31$; $p < 0,01$), варикозно розширених вен стравоходу ($r = -0,30$; $p < 0,01$), артеріальної гіпотензії ($r = -0,26$; $p < 0,05$), цирозної кардіоміопатії ($r = -0,24$; $p < 0,05$), підтверджуючи їх причинно-наслідковий зв'язок.

6. У лікувальному комплексі 88,0 % хворих на цироз печінки з оксидативним стресом зі збільшенням вмісту прооксидантів і послабленням активності антиоксидантної системи потрібно використовувати антиоксиданти.

7. У хворих на цироз печінки з оксидативним стресом зі збільшенням вмісту прооксидантів і послабленням активності антиоксидантної системи використання модифікованого лікувального комплексу з включенням у нього антиоксидантів є ефективним у 83,33 % хворих, що найбільше виражено у хворих на початковій стадії недуги, а найменше – на стадії декомпенсації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на цироз потрібно проводити комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження стану печінки з метою з'ясувати ступінь тяжкості її ураження, а також виявити синтропічні коморбідні синдромальні та нозологічні ураження.

2. У діагностичну констеляцію обстеження хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості необхідно включати метод оцінки редокс-гомеостазу з визначенням вмісту в сироватці крові малонового діальдегіду та каталази, з визначенням індексу редокс-гомеостазу.

3. Хворим на цироз печінки з порушенням балансу у редокс-системі, визначеного показником індексу редокс-гомеостазу менше 7,6, потрібно включати у лікувальний комплекс включати антиоксиданти – ретинолу пальмітату (вітаміну А) 100000 МО – 1 р./дн., α -токоферолу ацетату (вітаміну Е) 0,1 г – 1 р./дн. внутрішньо після їди щодня, аскорбінової кислоти 0,05 г – по 2 табл. 1 р./дн. внутрішньо після їди щодня, селену 0,0002 г – по 1 табл./дн. внутрішньо після їди щодня упродовж двох місяців.

4. Модифіковане комплексне лікування хворих на цироз печінки слід призначати на якомога раніших стадіях недуги.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Абрагамович ОО, Абрагамович, МО, Фаюра ОП. Стигми шкіри, її придатків та слизових оболонок у пацієнтів з цирозом печінки алкогольного «В»- та «С»-вірусного генезу. Вісник наукових досліджень. 2013; 3:33-35. (Дисертантка зробила огляд літератури, збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
2. Абрагамович ОО, Абрагамович, МО, Фаюра ОП. Стигми шкіри, її придатків та слизових оболонок у пацієнтів з цирозом печінки. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013;3:38-46. (Дисертантка збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
3. Абрагамович ОО, Абрагамович, МО, Фаюра ОП. Візуальні ознаки хронічних дифузних захворювань печінки: стигми шкіри, її придатків та слизових оболонок. Львівський клінічний вісник. 2014;3:18-30. (Дисертантка зробила огляд літератури, збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
4. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Tolopko SYa, Dovhan YP, Fayura OP, Ferko MR. State of the Autonomic Nervous System in Patients with the Different Severity Stages of Cirrhosis of the Liver. Львівський клінічний вісник. 2014;4:19-23. (Дисертантка брала участь у відборі фактичного матеріалу, здійснила переклад англійською мовою).
5. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему ; класифікації (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;4:56–64. (Дисертантка проаналізувала літературні джерела, опрацювала та здійснила узагальнення отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
6. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікації (повідомлення друге). Львівський клінічний вісник. 2016;1:31–39. (Дисертантка проаналізувала літературні джерела, опрацювала та здійснила узагальнення отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).

7. Абрагамович МО, Толопко СЯ, Фаюра ОП. Вміст деяких гуморально-метаболічних вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому. Львівський клінічний вісник. 2016;4:20–26. (Дисертантка брала участь у відборі фактичного матеріалу, обстеженні хворих).
8. Abrahamovych OO, Ferko MR, Abrahamovych MO, Tolopko SYa, Fayra OP, Dovhan YP. Ultrasound Doppler-flowmetric signes of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome. Gastroenterologia Polska. 2013;20(4):139–142. (Дисертантка брала участь у відборі фактичного матеріалу, обстеженні хворих, написанні частини тексту, переклала текст статті англійською мовою).
9. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Tolopko S, Fayura O, Ferko M. Character and Frequency of the Variations of Co- and Polymorbid Syntropic Extrahepatic Lesions and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in Cirrhotic Patients. Georgian Medical News. 2016;11(260):34-41. (Дисертант брала участь у відборі фактичного матеріалу, переклала текст статті англійською мовою).
10. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Фармага МЛ, Фаюра ОП, Дробінська НВ. Ступені важкості синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії у хворих на цироз печінки та їх залежність від показників добового моніторингу артеріального тиску й класу ураження печінки за С. G. Child – R. N. Pugh. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):43–51. (Дисертантка брала участь у відборі фактичного матеріалу, аналізі та узагальненні одержаних результатів).
11. Фаюра ОП, Старикович МО, Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Стойка РС, Кіт ЮЯ. Спектр ізоформ кортактину в сечі хворих на цироз печінки та їх діагностична цінність як потенційного молекулярного маркера його тяжкості. Львівський клінічний вісник. 2019;2(26)-3(27):24–29. (Дисертантка здійснила огляд літератури, зібрала фактичний матеріал, провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
12. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Толопко СЯ, Ферко МР. Уміст деяких ендотеліязалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. 2019;4(28):8–17. (Дисертантка провела огляд літератури, зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
13. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Fayura O, Fayura L, Tolopko S. The effect of oxidative stress on the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis. Georgian Medical News. 2020;1(298):94-100. (Дисертант здійснила огляд літератури, зібрала фактичний матеріал, провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).

14. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Фаюра ЛР. Особливості редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки (огляд літератури та опис клінічного випадку). *Acta Medica Leopoliensia*. 2020;1(26):70–86. (Дисертант провела огляд літератури, збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
15. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Фаюра ЛР. Особливості редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2020;1(8):24–33. (Дисертантка провела огляд літератури, збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
16. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Фаюра ЛР. Характеристика показників редокс-гомеостазу у цирозних хворих зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від тяжкості цирозу печінки. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020;3(25):151–157. (Дисертантка провела огляд літератури, збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
17. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Fayura O, Tolopko S. Relation between redox homeostasis blood parameters in cirrhotic patients and endothelial dysfunction development. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2020;2(66):87–94. (Дисертантка провела огляд літератури, збрала фактичний матеріал, провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
18. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Fayura OP, Fayura LR. Redox Homeostasis Index as a Criterion for Differentiated Inclusion of Antioxidants to the Complex Treatment of Patients with Liver Cirrhosis of Different Severity and Evaluation of Its Effectiveness. *Львівський клінічний вісник*. 2020;2(30):46–54. (Дисертантка здійснила огляд літератури, збрала фактичний матеріал, провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
19. Абрагамович МО, Фаюра ОП. Дисхромії у пацієнтів з цирозом печінки у залежності від ступеня тяжкості захворювання за критеріями Чайлд–П'ю. В: Міжнар. наук.-практ. конф. «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини». Львів, 2013 Черв 14-15. Львів; 2013. 56–61. (Дисертантка здійснила огляд літератури, збрала фактичний матеріал, провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
20. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Tolopko SYa, Fayura OP, Ferko MR. Features of Blood Gas Composition in Patients with Liver Cirrhosis and Syntropic Hepatopulmonary Syndrome, its Dependence on the Severity of Liver Damage due to C. G. Child-R. N. Pugh. XI international research and practice conference «Science and Education», Munich, Germany, 2016 Apr 6-7; Munich;

2016. Vol. II.151–154. (Дисертантка брала участь у відборі фактичного матеріалу, підготувала роботу до опублікування).
21. Абрагамович МО, Фармага МЛ, Фаюра ОП, Лисак ЛФ. Синтропічні коморбідні ураження системи кровообігу у хворих на цироз печінки. В: Підсумкова LX наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». Тернопіль, 2017 Черв 14. Тернопіль; 2017. 3–5. (Дисертантка брала участь у відборі фактичного матеріалу, узагальненні і статистичній обробці отриманих результатів).
22. Fayura O, Starykovych M, Souchelnytskyi S, Abrahamovych O, Abrahamovych M, Lukavetsky N, Stoika R, Kit Yu. Identification of Cortactin-Like Proteins in Human Urine at Norm and Pathology: Diagnostic and Prognostic Potentials. 6th Ukraininan Congress for Cell Biology with international representation. Yaremche, 2019 Jun 18-21; Yaremche; 2019. (Дисертантка здійснила огляд літератури, зібрала фактичний матеріал, провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до опублікування).
23. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Абрагамович УО, Фармага МЛ, Лещук ЯЛ, Фаюра ОП та ін., винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб визначення ступеня тяжкості цирозу печінки та прогнозування функціонального класу цирозного хворого (патент на корисну модель). Патент України № 86349. 2013 Груд 25. (Дисертантка брала участь у відборі хворих).
24. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Абрагамович УО, Ферко МР, Толопко СЯ, Фаюра ОП, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб діагностики синдрому портальної гіпертензії, ступеня його важкості та прогнозування виживання хворих на цироз печінки (патент на корисну модель). Патент України № 111443. 2016 Лист 10. (Дисертант брала участь у відборі хворих).
25. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Абрагамович УО, Ферко МР, Толопко СЯ, Фаюра ОП, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб діагностики ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки (патент на корисну модель). Патент України № 112378. 2016 Груд 12. (Дисертант брала участь у відборі хворих).

АНОТАЦІЯ

Фаюра О. П. Порухення редокс-гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій у хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів; патогенетичне обґрунтування та ефективність лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і розв'язання актуального наукового завдання – вивчення порушень редокс-гомеостазу, ендотеліальної і вегетативної функцій у хворих із різної тяжкості ЦП та синтропічними ураженнями внутрішніх органів, а також патогенетичне обґрунтування та ефективність їх лікування.

З'ясовано, що у хворих на ЦП зі збільшенням вмісту МДА в сироватці крові зменшується вміст КАТ, що супроводжується наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh. Визначення ІРГ дозволило встановити, що у 94,7% хворих на ЦП є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують (88,0 %) хворі з ознаками переваги в системі прооксидантів і послаблення активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення ІРГ зменшується з наростанням тяжкості ЦП. Констатовано, що у хворих на ЦП оксидативний стрес може бути тригерним механізмом виникнення ендотеліальної дисфункції і вегетативного дисбалансу. Як наслідок, оксидативний стрес бере участь у патогенезі виникнення синтропічних уражень внутрішніх органів. Тяжкість цирозної гастропатії, варикозно розширених гемороїдальних вен, цирозної кардіоміопатії, артеріальної гіпотензії, печінкової енцефалопатії, коагулопатій, остеопорозу достовірно наростає зі збільшенням вмісту МДА та зменшенням вмісту КАТ, що дозволяє припустити їх причинно-наслідковий зв'язок. Патогенетично обґрунтоване, з урахуванням стану редокс-системи, призначення антиоксидантів у комплексному лікуванні хворих на ЦП зі зменшеним ІРГ; ефективність лікування залежить від показників ІРГ до лікування й тяжкості ЦП.

Ключові слова: цироз печінки, синтропічні ураження, оксидативний стрес, редокс-система, портальна гіпертензія, вегетативна нервова система, ендотеліальна дисфункція, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, антиоксиданти, лікування.

АННОТАЦІЯ

Фаюра О. П. Нарушение редокс-гомеостаза, эндотелиальной и вегетативной функций у больных различной тяжести циррозом печени и синтропическими поражениями внутренних органов; патогенетическое обоснование и эффективность лечения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и решение актуальной научной задачи – изучение нарушений редокс-гомеостаза, эндотелиальной и вегетативной функций у больных с различной тяжести

циррозом печени (ЦП) и синтропическими поражениями внутренних органов, а также патогенетическое обоснование и эффективность их лечения.

Выявлено, что у больных ЦП с увеличением содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови уменьшается содержание каталазы (КАТ), что сопровождается нарастанием тяжести ЦП по критериям С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh. Определение индекса редокс-гомеостаза (ИРГ) позволило установить, что у 94,7 % больных ЦП есть нарушение редокс-гомеостаза, среди которых доминируют (88,0 %) больные с признаками преимущества в системе прооксидантов и ослабления активности антиоксидантной системы, частота которых достоверно увеличивается, а значение ИРГ уменьшается с нарастанием тяжести ЦП. Установлено, что у больных ЦП оксидативный стресс может быть триггерным механизмом возникновения эндотелиальной дисфункции и вегетативного дисбаланса и участвовать, таким образом, в патогенезе возникновения синтропических поражений внутренних органов. Тяжесть циррозной гастропатии, варикозно расширенных геморроидальных вен, циррозной кардиомиопатии, артериальной гипотензии, печеночной энцефалопатии, коагулопатий, остеопороза достоверно нарастает с увеличением содержания МДА и уменьшением КАТ, позволяя предположить причинно-следственную связь между ними. Патогенетически обоснованным с учетом состояния редокс-системы является назначение антиоксидантов в комплексном лечении больных ЦП с уменьшенным ИРГ, а его эффективность зависит от показателей ИРГ до лечения и тяжести ЦП.

Ключевые слова: цирроз печени, синтропические поражения, оксидативный стресс, редокс-система, портальная гипертензия, вегетативная нервная система, эндотелиальная дисфункция, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антиоксиданты, лечение.

ABSTRACT

Fayura O. P. Disorders of redox homeostasis, endothelial and autonomic functions in patients of varying severity liver cirrhosis and syntropic lesions of internal organs; pathogenetic justification and effectiveness of treatment. – Manuscript copyright.

The thesis for obtaining the scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.02 – internal diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation presents a theoretical generalization and solution of an urgent scientific task – the study of disorders of redox homeostasis, endothelial and autonomic functions in patients of varying severity liver cirrhosis (LC) and syntropic lesions of internal organs, as well as pathogenetic justification and effectiveness of their treatment.

The state of redox homeostasis was studied by determining the content of thiobarbituric acid products, in particular, malonic dialdehyde (MDA) and the antioxidant catalase (CAT). The state of endothelial function was evaluated by the

levels of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which indicates the dynamics of changes in nitric oxide, endothelin-1 (E-1), renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) parameters (renin and aldosterone) and brain natriuretic peptide (NUP). The state of autonomic nervous system was studied by the method of studying heart rate variability with the assessment of heart rate, temporal and spectral analysis parameters.

Due to the need for a comprehensive assessment of the redox system state, we proposed calculating the comprehensive indicator – redox homeostasis index (RHI) – the ratio of CAT to MDA. A reduced value of RHI (< 7.6) was considered an indicator of redox homeostasis with a predominance in the system of prooxidants, a value in the range of 7.6-18.1 meant a balance in the system of redox homeostasis, increased (> 18.1) – an indicator of excessive activity of antioxidant system. It was found that in the cirrhotic patients with the MDA content increase there is the decrease of the CAT content. In accordance with our studies, it is accompanied by the LC severity increase according to the criteria of C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, confirming the increased influence of oxidative stress on the human organism. Determining the RHI as an important criterion for assessing the state of the redox system in patients with LC of varying severity, it was revealed that the vast majority (94.7 %) of the cirrhotic patients have redox homeostasis disorders. Among them, the patients with the signs of predominance in the system of prooxidants and the antioxidant system activity weakening dominate, the incidence of them significantly increases, and the value of RHI decreases with the LC severity increasing. It was found that the oxidative stress in patients with LC may be a trigger mechanism of endothelial dysfunction with an imbalance in the system of vasoconstrictors-vasodilators. The content of cerebral natriuretic peptide, aldosterone, endothelin 1, renin, cyclic guanosine monophosphate in the serum significantly increases with the increase of the content of MDA and decrease of CAT. It was established that oxidative stress affects the autonomic nervous system in patients with LC, leading to its dysfunction, with the predominance of the sympathetic division over the parasympathetic, but the realization of the dominant influence of the sympathetic autonomic nervous system is minimized due to the reduced sensitivity of vascular receptors to vasoconstrictors, including neurons. It is established that the oxidative stress due to the negative impact on endothelial function and autonomic nervous system in patients with LC is involved in the pathogenesis of syntropic lesions of internal organs. The severity of cirrhotic gastropathy, varicose esophageal veins, cirrhotic cardiomyopathy, hypotension, hepatic encephalopathy, coagulopathy, osteoporosis increase along with the MDA content increase and CAT content decrease as well as with the LC severity increase according to the criteria of C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, suggesting their causal relationship.

Summarizing the received results, our own clinical experience and information from the latest literature, we, after justification of it, modified the standard treatment regimen for patients with LC by adding to the treatment of patients with reduced RHI the drugs with antioxidant properties (complex medication containing retinol palmitate (vitamin A) 100000 IU and α -tocopherol acetate (vitamin E)

0.1 g – 1 capsule/day orally after meals daily, ascorbic acid 0.05 g – 2 tablets/day orally after meals daily, selenium 0.0002 g – 1 tablet/day orally after meals daily for two months. In order to objectively assess the effectiveness of treatment, all patients with reduced RHI before the treatment the levels of MDA and CAT were determined with the calculation of RHI two months after treatment. In accordance with the obtained results, it was found that an excellent treatment result was not achieved in any of the cases. In general, a positive result was found in 55 patients (83.33 %). According to the results of statistical analysis, it was found that a positive result significantly more often ($p < 0.001$) was observed than a bad one. Thus, our results of "objective" assessment of the effect of complex treatment of patients with LC, taking into account redox balance disorders, indicate that the use of our proposed modified treatment complex, which takes into account the effects of oxidative stress on cirrhotic patients as a possible trigger for endothelial and autonomic dysfunction, and hence syntropic lesions, given their causal relationship, can improve the condition of cirrhotic patients, and in the early stages of the disease – prevent the endothelial and autonomic imbalance. Therefore, the results obtained indicate the feasibility of prescribing antioxidants as part of a standard comprehensive treatment, which should be justified by the RHI preliminary calculation. Thereby, taking in the account the state of the redox system, the pathogenetically justified inclusion of antioxidants in the complex treatment of cirrhotic patients with reduced RHI, as well as well as its effectiveness depends on its value before the treatment and severity of LC being the lowest in the patients at the stage of the disease decompensation.

Keywords: liver cirrhosis, syntropic lesions, oxidative stress, redox system, portal hypertension, autonomic nervous system, endothelial dysfunction, renin-angiotensin-aldosterone system, antioxidants, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК	– активні форми кисню
ВНС	– вегетативна нервова система
ВРВС	– варикозно розширені вени стравоходу
ВРГВ	– варикозно розширені гемороїдальні вени
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ГПС	– гепатопульмональний синдром
ГРС	– гепаторенальний синдром
ІРГ	– індекс редокс-гомеостазу
КАТ	– каталаза
КГ	– контрольна група
МДА	– малоновий діальдегід
НУП	– натрійуретичний пептид
ПГ	– портальна гіпертензія
ПЕ	– печінкова енцефалопатія
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РЗ	– референтне значення
СТУП	– ступінь тяжкості ураження печінки
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ЦГП	– цирозна гастропатія
ЦКМП	– цирозна кардіоміопатія
ЦНС	– центральна нервова система
ЦП	– цироз печінки
ЧСС	– частота серцевих скорочень
цГМФ	– циклічний гуанозинмонофосфат
Е-1	– ендотелін-1
HF	– high frequency
HF %	– percent of high frequency
LF	– low frequency
LF %	– percent of low frequency
TP	– total power
VLF	– very low frequency
VLF %	– percent of very low frequency

Підписано до друку 13.08.20
Формат 60х84/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Зам. №13/08-4
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Видавництво “ГАЛИЧ-ПРЕС”
Видавець ФОП Король І.В.
м. Львів, вул. Гнатюка, 17
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р