

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**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

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. П. Фаюра

підпис

Ініціали та прізвище дисертанта

Науковий керівник: Абрагамович Мар'яна Орестівна, доктор медичних наук,
професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Однією з найважчих хвороб у світі, діагностиці та лікуванню якої приділяють особливу увагу, є цироз печінки (ЦП). Не дивлячись на інформацію про важливу роль порушення редокс-гомеостазу з домінуванням оксидативного стресу в етіології та патогенезі ЦП, а також те, що синтропічні ураження внутрішніх органів, важливими патогенетичними ланками виникнення яких є ендотеліальна та вегетативна дисфункції, – це невід’ємні компоненти цирозної хвороби печінки та негативні чинники наростання її тяжкості, діагностичний пошук, до сьогодні, зазвичай, закінчується верифікацією лише ураження печінки. Оксидативний стрес є однією з головних, проте недостатньо вивчених, «мішеней» фармакологічного впливу у хворих на ЦП. Фрагментарність інформації щодо використання у комплексному лікуванні таких хворих лікарських засобів для забезпечення коригування порушень редокс-гомеостазу не дозволила забезпечити їх ефективне лікування.

Метою дослідження є удосконалити діагностику, патогенетично обґрунтувати й підвищити ефективність лікування хворих із різної тяжкості ЦП та синтропічними ураженнями внутрішніх органів за результатами виявлення порушень редокс-гомеостазу, ендотеліальної і вегетативної функцій.

Завданнями дослідження є: охарактеризувати стан печінки та синтропічні коморбідні ураження внутрішніх органів у хворих на різної тяжкості ЦП; вивчити стан редокс-гомеостазу, ендотеліальної і вегетативної

функцій у хворих на різної тяжкості ЦП; виявити патогенетичні механізми оксидативного стресу як чинника виникнення ендотеліальної дисфункції та вегетативного дисбалансу у хворих на ЦП; з'ясувати стан редокс-гомеостазу у хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів; обґрунтувати принципи та дослідити ефективність модифікованого комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням виявлених порушень.

Об'єктами дослідження є: ЦП, синтропічні ураження внутрішніх органів, редокс-система, ендотеліальна система, вегетативна нервова система (ВНС).

Предметом дослідження є 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.

Набір фактичного матеріалу розпочато з відбору в архіві Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (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)) (Додаток Д) та уражень внутрішніх органів, частота яких достовірно змінювалася з наростанням тяжкості ЦП, а тому вони трактувалися як синтропічні, історій хвороб 312 хворих (жінок – 95 (30,4 %) віком $49,32 \pm 11,61$ років; чоловіків – 217 (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 (жінок – 26 (32,10 %) віком $49,50 \pm 10,40$ років, чоловіків – 55 (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 (за вмістом малонового діальдегіду (МДА) та каталази (КАТ)), ендотеліальної функції (за вмістом ендотеліну-1 (Е-1), циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), реніну, альдостерону та мозкового натрійуретичного пептиду (НУП)) і стану ВНС (за показниками варіабельності серцевого ритму). Референтні величини виміряно у 20 практично здорових добровольців контрольної групи (КГ), аналогічних статі й віку (жінок – 9 (45,0 %) віком $40,23 \pm 10,54$ років, чоловіків – 11 (55,0 %) віком $45,66 \pm 11,44$ років).

У зв'язку з необхідністю комплексної оцінки стану редокс-системи ми запропонували розраховувати комплексний показник оцінки стану системи про- і антиоксидантів – індекс редокс-гомеостазу (ІРГ) – співвідношення вмісту КАТ і МДА. Зменшене значення ІРГ ($<7,6$) вважалося показником порушення редокс-гомеостазу з перевагою у системі прооксидантів, значення в межах 7,6–18,1 означало баланс у системі редокс-гомеостазу, збільшене ($>18,1$) – показником надмірної активності антиоксидантної системи.

Відповідно до отриманих результатів дослідження виявлено, що з наростанням тяжкості ЦП 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 власне ураження печінки і свідчить про наростання тяжкості ураження печінки, так і таких позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, як варикозно розширені вени стравоходу (ВРВС), цирозна гастропатія (ЦНП), варикозно розширені гемороїдальні вени (ВРГВ), цирозна кардіоміопатія (ЦКМП), порушення ритму серця, артеріальна гіпотензія, гепатопульмональний синдром

(ГПС), гепаторенальний синдром, печінкова енцефалопатія (ПЕ), остеопороз, анемія, коагулопатії ($p < 0,05$).

За результатами дослідження вперше виявлено, що у хворих на ЦП зі збільшенням вмісту МДА зменшується вміст КАТ в сироватці крові, що, за результатами наших досліджень, супроводжується наростанням тяжкості ЦП за критеріями C. 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 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-вазодилататорів. Зі збільшенням вмісту в сироватці крові МДА достовірно збільшується вміст 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 ($r = 0,25$; $p < 0,05$) у сироватці крові; зі зменшенням вмісту антиоксидантного ферменту КАТ у сироватці крові достовірно збільшується вміст 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 ($r = -0,22$; $p < 0,05$) у сироватці крові.

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. Частота синтропічних ЦП, ВРГВ, ЦКМП, порушень ритму серця, артеріальної гіпотензії, ПЕ, коагулопатії, остеопорозу збільшується зі збільшенням вмісту МДА в сироватці крові та зменшенням вмісту КАТ у сироватці крові; зі збільшенням вмісту МДА у сироватці крові наростає тяжкість ГПС ($r = 0,6$; $p < 0,001$), остеопорозу ($r = 0,53$; $p < 0,001$), ЦКМП ($r = 0,39$; $p < 0,001$), ЦП ($r = 0,34$; $p = 0,001$), ВРВС ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ВРГВ ($r = 0,26$; $p < 0,05$); ПЕ ($r = 0,24$; $p < 0,05$), а зі зменшенням вмісту КАТ у сироватці крові наростає тяжкість ГПС ($r = -0,54$; $p < 0,001$), остеопорозу ($r = -0,47$; $p < 0,001$), ВРГВ ($r = -0,32$; $p < 0,01$), ЦП ($r = -0,31$; $p < 0,01$), ВРГВ ($r = -0,30$; $p < 0,01$), артеріальної гіпотензії ($r = -0,26$; $p < 0,05$), ЦКМП ($r = -0,24$; $p < 0,05$), підтверджуючи їх причинно-наслідковий зв'язок.

За результатами проведених досліджень, 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 лікарського засобу, який містить ретинолу пальмітат (вітаміну А) 100000 МО та α -токоферолу ацетат (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.

Ефективність проведеного лікування (позитивний результат зафіксовано у 83,33 % хворих, які його отримували) залежить від значень ІРГ до лікування й тяжкості ЦП і найменшою є у хворих на стадії декомпенсування недуги.

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

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

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. – Qualifying scientific paper with manuscript copyright.

The thesis for obtaining the scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.02 Internal diseases (222 – Medicine). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

Liver cirrhosis (LC) is one of the most serious diseases in the world, to the diagnosis and treatment of which the special attention is given. Despite the information about the important role of redox homeostasis with the dominance of oxidative stress in the etiology and pathogenesis of LC, as well as the fact that syntropic lesions of internal organs, with their important pathogenetic links – endothelial and autonomic dysfunction are the integral components of LC and negative factors of its severity increase, diagnostic search, to date, usually ends with the verification of only the liver damage. Oxidative stress is one of the main, but insufficiently studied, "targets" of the pharmacological effects in patients with LC.

And the fragmentary information on the use of drugs in the complex treatment of such patients to ensure the correction of these redox homeostasis disorders did not allow to provide their effective treatment.

The aim of the study is to improve the diagnosis, pathogenetically justify and increase the effectiveness of treatment of patients with LC of the varying severity and syntropic lesions of internal organs by detecting the redox homeostasis disorders, endothelial and autonomic functions.

The objectives of the study are: to characterize the liver state and syntropic comorbid lesions of the internal organs in the patients with LC of the varying severity; to study the redox homeostasis state, endothelial and autonomic functions in patients with LC of varying severity; to identify the pathogenetic mechanisms of oxidative stress as the possible factor of endothelial dysfunction and autonomic imbalance in patients with LC; to determine the redox homeostasis state in patients with LC and syntropic lesions of the internal organs; to substantiate the principles and determine the effectiveness of modified comprehensive treatment of patients with LC, taking into account the identified disorders.

The objects of the study are: LC, syntropic lesions of the internal organs, redox system, endothelial system, autonomic nervous system (ANS).

The subject of the study is clinical and laboratory parameters of redox homeostasis, ANS and endothelial function in patients with LC and syntropic lesions of internal organs, pathogenetic mechanisms of their occurrence, the effectiveness of pathogenetically based modified complex treatment of patients with LC.

The collection of factual material began with the selection of the 312 patients' case histories (women – 30.4 %, age – 49.32 ± 11.61 years; men – 69.6 % aged 47.83 ± 10.35 years) for the period 2010–2015 years in the archives of the Municipal Non-Profit Enterprise (MNPE) of the Lviv Regional Council (LRC) "Lviv Regional Clinical Hospital" ("LRCH") in a randomized manner with preliminary stratification by the presence of LC (diagnosed by order of the Ministry of Health of Ukraine № 1051 from 28.12.2009 "On Approval of the Medical Care for the Patients of Gastroenterological Profile") of varying severity (according to the index of functional

insufficiency according to the criteria of C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh (1964)) and lesions of internal organs, the frequency of which changed significantly with the LC severity change, and therefore were treated as syntropic. In all of them we analyzed the results of the comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination of the liver with the calculation of the liver damage severity degree, which allowed to identify the nature, frequency and severity of actually liver damage. 81 (26 women (32.10 %), age – 49.50 ± 10.40 years, 55 men (67.90 %), age – 45.67 ± 10.84 years) of all 312 patients were re-hospitalized in the Lviv Regional Hepatology Center, established by the Department of Internal Medicine № 1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University on the basis of the gastroenterology department of MNPE LRC “LRCH”. After obtaining the written consent to conduct the survey in accordance with the principles of the Declaration of Human Rights of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and relevant laws of Ukraine, the redox homeostasis state (contents of malonic dialdehyde (MDA) and catalase (CAT)), endothelial function (contents of endothelin 1 (E-1), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), renin, aldosterone and brain NUP)) and the ANS state (heart rate variability determination) were studied. Reference values were measured in 20 practically healthy volunteers of the control group (CG) of the same gender and age (9 women (45.0 %), age – 40.23 ± 10.54 years, 11 men (55.0 %) age – 45.66 ± 11.44 years).

Due to the need for a comprehensive assessment of the redox system state, we proposed to calculate the comprehensive indicator – the redox homeostasis index (RHI) – the ratio of CAT to MDA. The decreased value of RHI (<7.6) was considered as indicator of redox homeostasis imbalance with the predominance of the prooxidant influence, the value in the ranges of 7.6–18.1 meant the balance in the redox homeostasis system, increased (>18.1) – the indicator of the antioxidant system excessive activity.

According to the results of the study, it was found that the frequency of hepatodepressive, mesenchymal-inflammatory, cytolytic, cholestatic and portal hypertension syndromes significantly ($p < 0.05$) increases with LC by C. G. Child –

J. G. Turcotte – R. N. Pugh severity increase. It is confirmed by the determining the liver damage degree indicating the liver damage severity increase and extrahepatic comorbid syntropic lesions, such as esophageal varicose veins, cirrhotic gastropathy, hemorrhoid varicose veins, cirrhotic cardiomyopathy, heart rhythm disorders, hepatopulmonary syndrome, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy, osteoporosis, anemia, coagulopathy ($p < 0.05$).

According to the results of the study, for the first time it was found that in the cirrhotic patients the content of CAT in the serum decreases with the MDA increase. It is accompanied by the increase of LC severity according to C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh confirming the oxidative stress influence on the organism intensification. At the stage of LC compensation it slightly stimulates the activation of the antioxidant defense system, followed by its gradual suppression at the stages of sub- and decompensation, depriving the organism of protection from the harmful effects of reactive oxygen species.

For the first time, the expediency of RHI determining as the important criterion for assessing the redox system state in patients with LC of varying severity was substantiated. It allowed to state that most (94.7 %) patients with LC have disorders of redox homeostasis, among which the patients with signs of predominance in the system of prooxidants and the antioxidant system activity weakening dominate (88.0 %). The incidence of such cases significantly increases, and the value of RHI decreases with the LC severity increase.

It was found that in the cirrhotic patients oxidative stress may be a trigger mechanism for endothelial dysfunction with imbalance in the system of vasoconstrictors-vasodilators. With increasing of the serum content of MDA the content of brain NUP ($r = 0.34$; $p < 0.05$), aldosterone ($r = 0.30$; $p < 0.05$), E-1 ($r = 0.27$; $p < 0.05$), renin ($r = 0.27$; $p < 0.05$), cGMP ($r = 0.25$; $p < 0.05$) in the serum significantly increases; with the decrease of the antioxidant enzyme CAT content in the serum the content of E-1 ($r = -0.32$; $p < 0.05$), aldosterone ($r = -0.31$; $p < 0.05$), brain NUP = -0.31 ; $p < 0.05$), cGMP ($r = -0.26$; $p < 0.05$), renin ($r = -0.22$; $p < 0.05$) in serum.

For the first time it was found that oxidative stress affects the ANS 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 ANS is minimized due to the reduced sensitivity of vascular receptors to vasoconstrictors, including neurotransmitters.

For the first time, the information that the oxidative stress in the cirrhotic patients due to the negative impact on endothelial and ANS function is possibly involved in the pathogenesis of syntropic lesions of internal organs was obtained. The incidence of syntropic cirrhotic gastropathy, hemorrhoid varicose veins, cirrhotic cardiomyopathy, heart rhythm disorders, hypotension, hepatic encephalopathy, coagulopathy, osteoporosis increases with the serum MDA content increase and serum CAT decrease; with the serum MDA increase the severity of hepatopulmonary syndrome ($r = 0.6$; $p < 0.001$), osteoporosis ($r = 0.53$; $p < 0.001$), cirrhotic cardiomyopathy ($r = 0.39$; $p < 0.001$), cirrhotic gastropathy ($r = 0.34$; $p < 0.01$), esophageal varicose veins ($r = 0.28$; $p < 0.05$), hemorrhoid varicose veins ($r = 0.26$; $p < 0.05$); hepatic encephalopathy ($r = 0.24$; $p < 0.05$) increase; with the serum catalase content decrease the severity of hepatopulmonary syndrome ($r = -0.54$; $p < 0.001$), osteoporosis ($r = -0.47$; $p < 0.001$), varicose hemorrhoid veins ($r = -0.32$; $p < 0.01$), cirrhotic gastropathy ($r = -0.31$; $p < 0.01$), esophageal varicose veins ($r = -0.30$; $p < 0.01$), hypotension ($r = -0.26$; $p < 0.05$), cirrhotic cardiomyopathy ($r = -0.24$; $p < 0.05$) increase, confirming their possible causal relationship.

According to the results of the study, the expediency of the comprehensive examination of patients with LC in order to assess the liver state and identify the syntropic lesions of the internal organs is substantiated.

The necessity of including the redox homeostasis assessment methods in the diagnostic complex is proved, as well as the necessity of using RHI as an important criterion for assessing the state of redox system in patients with LC of different severity, which allows to determine the feasibility and efficiency of including the antioxidants in the complex treatment.

The need to modify the standard complex treatment of the cirrhotic patients with the RHI value <7.6 by the addition of antioxidants – complex medication consisting of retinol palmitate (vitamin A) 100000 MO and α -tocopherol acetate (vitamin E) 0.1 g – 1 capsule/day orally after meals daily, ascorbic acid 0.05 g – 2 tablets once/day orally after meals daily, selenium 0.0002 g – once/day orally after meals daily for two months.

The effectiveness of the treatment (positive result was recorded in 83.33 % of patients who received it) depends on the values of RHI before treatment and the LC severity being the lowest in patients at the stage of decompensation of the disease.

It is determined that the modified complex treatment of patients with LC should be prescribed at the earliest possible stages of the disease.

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати 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.
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.
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.
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.
5. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікації (повідомлення перше). *Львівський клінічний вісник*. 2015;4:56–64.
 6. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікації (повідомлення друге). *Львівський клінічний вісник*. 2016;1:31-39.
 7. Абрагамович МО, Толопко СЯ, Фаюра ОП. Вміст деяких гуморально-метаболических вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому. *Львівський клінічний вісник*. 2016;4:20-26.
 8. Abrahamovych OO, Ferko MR, Abrahamovych MO, Tolopko SYa, Fayura 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.
 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.
 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.
 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.
12. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Толопко СЯ, Ферко МР. Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. 2019;4(28):18-27.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

19. Абрагамович МО, Фаюра ОП. Дисхромії у пацієнтів з цирозом печінки у залежності від ступеня тяжкості захворювання за критеріями Чайлд–П'ю. В: Міжнародна науково-практична конференція «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини». Львів, 2013 Черв 14-15. Львів; 2013. 56-61.
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.
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.
22. Fayura O, Sarykovych 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. 14.

Наукові праці, в яких додатково відображені наукові результати дисертації

23. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Абрагамович УО, Фаюра ОП, Лещук ЯЛ, Ферко МР, Толопко СЯ, Фармага МЛ, Стах РЗ,

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.

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.
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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗІ СИНТРОПІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ, СТАНУ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ ФУНКЦІЙ (огляд літератури).....	28
1.1 Сучасні погляди на проблему діагностики різної тяжкості цирозу печінки та синтропічних уражень внутрішніх органів..	28
1.2 Оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція і дисбаланс вегетативної нервової системи у хворих на різної тяжкості цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями внутрішніх органів	38
1.3 Принципи лікування хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів з урахуванням порушень редокс-гомеостазу, стану ендотеліальної та вегетативної функцій.....	49
РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МЕТОДОЛОГІЧНІ ПРИНЦИПИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	54
2.1 Загальна клінічна характеристика хворих.....	54
2.2 Методологічні принципи	60
2.3 Методики досліджень.....	62
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ПЕЧІНКИ ТА СИНТРОПІЧНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ.....	74
3.1 Характеристика стану печінки.....	74

3.2	Характеристика синтропічних уражень внутрішніх органів.....	77
РОЗДІЛ 4	СТАН РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НА РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ	80
4.1	Стан редокс-гомеостазу	80
4.2	Оцінка ендотеліальної функції	85
4.3	Характеристика стану вегетативної нервової системи.....	94
РОЗДІЛ 5	ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ЯК ЧИННИК ВИНИКНЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ	104
РОЗДІЛ 6	СТАН РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗІ СИНТРОПІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ.....	111
6.1	Зміни показників редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від стану печінки.....	111
6.2	Стан редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від тяжкості цирозу печінки та власне синтропічних уражень внутрішніх органів.....	112
РОЗДІЛ 7	ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З УРАХУВАННЯМ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ.....	119
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	126
	ВИСНОВКИ	138
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	141
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142
	ДОДАТКИ	172

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДМА – асиметричний	КГ – контрольна група
диметиларгінін	КДШКПА – кінцева діастолічна
АТ – артеріальний тиск	швидкість кровоплину в ПА
АТФ – аденозинтрифосфат	КДШКСА – кінцева діастолічна
АФК – активні форми кисню	швидкість кровоплину в СА
ВВ – ворітна вена	ЛШКВВ – лінійна швидкість
ВНС – вегетативна нервова система	кровоплину в ВВ
ВРВС – варикозно розширені вени	ЛШКРПВ – лінійна швидкість
стравоходу	кровоплину в РПВ
ВРГВ – варикозно розширені	ЛШКСВ – лінійна швидкість
гемороїдальні вени	кровоплину в СВ
ВСВІ – ворітно-селезінковий венозний	МДА – малоновий діальдегід
індекс	НУП – натрійуретичний пептид
ВСР – варіабельність серцевого ритму	МСШКПА – максимальна (пікова)
ГПС – гепатопульмональний синдром	систолічна швидкість кровоплину в
ГРС – гепаторенальний синдром	ПА
ДДАГ – диметиларгінін	МСШКСА – максимальна (пікова)
диметиламіногідролаза	систолічна швидкість кровоплину в
ДНК – дезоксирибонуклеїнова	СА
кислота	ОШКВВ – об’ємна швидкість
ЗКП – зірчасті клітини печінки	кровоплину в ВВ
ІЗПС – індекс застою портальної	ОШКПА – об’ємна швидкість
системи	кровоплину в ПА
ІНОК – індекс негативного об’ємного	ОШКРПВ – об’ємна швидкість
кровоплину	кровоплину в РПВ
ІРГ – індекс редокс-гомеостазу	ОШКСА – об’ємна швидкість
ІРПА – індекс резистентності ПА	кровоплину в СА
ІРСА – індекс резистентності СА	ОШКСВ – об’ємна швидкість
ІФА – імуноферментний аналіз	кровоплину в СВ
КАТ – каталаза	ПА – печінкова артерія

ПГ – портальна гіпертензія	цГМФ – циклічний
ПЕ – печінкова енцефалопатія	гуанозинмонофосфат
ППГ – портопульмональна гіпертензія	ВН ₄ – тетрагідробіоптерин
ПСАІ – печінково-селезінковий	ВН ₃ – тригідробіоптериновий радикал
артеріальний індекс	CV % – percent of variation coefficient
ПСНС – парасимпатична нервова	Е-1 – ендотелін-1
система	eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду
РААС – ренін-ангіотензин-	азоту
альдостеронова система	HBV – hepatitis B virus
РЗ – референтні значення	HCV – hepatitis C virus
РПВ – реканалізована пупкова вена	HF – high frequency
СА – селезінкова артерія	HF % – percent of high frequency
СВ – селезінкова вена	LF – low frequency
СТУП – ступінь тяжкості ураження	LF % – percent of low frequency
печінки	M NN – mean NN intervals
СНС – симпатична нервова система	NF-κB – nuclear factor κB
СШКСА – максимальна (пікова)	pNN50 % – percent of consecutive NN
систолічна швидкість кровоплину у	intervals with difference more than 50 mc
СА	between
ТБК – тіобарбітурова кислота	RMSSD – the square root of the mean
УЗД – ультразвукове дослідження	squared differences of successive NN
ФВ – фракція викиду	interval
ФКЦХ – функціональний клас	SDNN – standard deviation of the NN
цирозного хворого	interval
ЦГП – цирозна гастропатія	TP – total power
ЦКМП – цирозна кардіоміопатія	VLF – very low frequency
ЦНС – центральна нервова система	VLF % – percent of very low frequency
ЦП – цироз печінки	
ЧСС – частота серцевих скорочень	
ШКФ – швидкість клубочкової	
фільтрації	

ВСТУП

Актуальність теми. Однією з найтяжчих хвороб у світі, діагностиці та лікуванню яких приділяють особливу увагу, є цироз печінки (ЦП). ЦП розглядають як хронічну дифузну хворобу печінки, тяжкість якої нарастає, що виявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації і фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів із виникненням портальної гіпертензії (ПГ) та печінкової недостатності [48, 59, 217, 224]. Оскільки печінка – орган із дуже інтенсивними метаболічними та синтетичними функціями, вона однією з перших зазнає дії активних форм кисню (АФК) [81], велика кількість яких утворюється у ній у випадку порушень метаболізму деяких ендогенних та екзогенних сполук, зокрема, алкоголю [67, 70, 265], медикаментів [110]; впливу вірусів гепатитів С [156, 190, 239] і В [255, 262], ультрафіолетового випромінювання [81]. 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 [67] із посиленням синтезу АФК та ослабленням антиоксидантного захисту. Надмір АФК утворюється у клітинах К. В. фон Купфера, зірчастих клітинах печінки (ЗКП), ендотеліоцитах, а також у мітохондріях, мікросомах і пероксисомах гепатоцитів. 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 [1, 3, 30, 58, 242], наявність яких часто стає причиною погіршення якості життя, а також інвалідизації чи й смерті хворих, нерідко ще у працездатному віці [3, 111, 156, 180].

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. Тема дисертаційної роботи затверджена вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 6 від 16 березня 2016 р.) і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Ураження печінки змішаного генезу: діагностика та сучасні принципи диференційованого лікування» (номер державної реєстрації 0107U001051) і «Стан гепатобіліарної системи у хворих терапевтичного профілю» (номер державної реєстрації 012U000160), співвиконавцем якої є здобувачка.

Тема дисертації затверджена на засіданнях проблемної комісії з терапії (протокол № 11 від 14 березня 2016 р.) і факультетської вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 6 від 16 березня 2016 р.).

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.

Для досягнення мети поставлено низку **завдань**:

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

Об'єкт дослідження – хворі на 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 цієї категорії хворих.

Методи дослідження. Комплекс клінічно-лабораторних і 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 дисфункції (ендотелін-1 (Е-1), циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ)), показники РААС (ренін, альдостерон) і мозковий натрійуретичний

пептид (НУП). Інструментальні обстеження: окрім рутинних, варіабельність серцевого ритму (BCP), ультразвукова доплер-кардіографія, добове моніторування артеріального тиску. 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. Краскела – В. А. Уолліса (з пост-хок О. Дж. Дана), кореляційний (коефіцієнт кореляції К. Пірсона у випадку нормального розподілу та коефіцієнта кореляції Ч. Спірмена у випадку ненормального розподілу), перцентильний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше виявлено, що у хворих на ЦП зі збільшенням вмісту МДА відбувається зменшення вмісту КАТ, що, відповідно до проведених нами досліджень, супроводжується наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, підтверджуючи посилення впливу оксидативного стресу на організм, що, спочатку, на стадії компенсації ЦП, незначно стимулює активацію системи антиоксидантного захисту, з подальшим її поступовим пригніченням на стадіях суб- і декомпенсації, що робить організм недостатньо захищеним 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, за яким у більшості хворих (94,7 %) на ЦП є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують (88,0 %) хворі з ознаками переваги в системі прооксидантів та послаблення активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення ІРГ зменшується з наростанням тяжкості ЦП.

Уперше виявлено, що у хворих на ЦП оксидативний стрес може бути тригерним механізмом виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу в системі вазоконстрикторів-вазодилататорів. Зі збільшенням вмісту

МДА у сироватці крові достовірно збільшується вміст мозкового НУП ($r = 0,34$; $p < 0,05$), альдостерону ($r = 0,30$; $p < 0,05$), E-1 ($r = 0,27$; $p < 0,05$), реніну ($r = 0,27$; $p < 0,05$), цГМФ ($r = 0,25$; $p < 0,05$); зі зменшенням вмісту антиоксидантного ферменту КАТ у сироватці крові достовірно збільшується вміст E-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 показано, 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 зменшення чутливості рецепторів судин до вазоконстрикторів, у тому числі й до нейромедіаторів.

Уперше з'ясовано, 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 МДА та зменшенням вмісту КАТ поряд з наростанням тяжкості ЦП за критеріями C. 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, що його отримували), яка залежить від показників ІРГ до лікування і тяжкості ЦП і є найменшою 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 $<7,6$ з додаванням лікарського засобу, який містить ретинолу пальмітат (вітаміну А) 100000 МО та α -токоферолу ацетат (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, 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 (ЛОП) «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 та 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 наукових форумах: Міжнародна науково-практична конференція «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (м. Львів, 2013 р.), 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 р.), 6th Ukraininan Congress for Cell Biology with international representation (Yaremche, Ukraine, 2019).

Дисертаційна робота апробована 28.01.2020 р. на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 1, кафедри сімейної медицини та кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету 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 сторінки 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) і 8 додатків. Робота ілюстрована 29 таблицями і 25 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗІ СИНТРОПІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ, СТАНУ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ ФУНКЦІЙ (огляд літератури)

1.1 Сучасні погляди на проблему діагностики різної тяжкості цирозу печінки та синтропічних уражень внутрішніх органів

Із кожним роком збільшується кількість хворих, які мають кілька хвороб, і часто саме коморбідні ураження погіршують перебіг основної хвороби і/або призводять до її хронізації, є причиною інвалідизації та передчасної смерті. Першим кроком на шляху до успішного розв'язання цієї проблеми є систематизація теоретичних і практичних знань про коморбідність, проте, на жаль, і досі не існує погодженого розуміння її суті та уніфікації вживаної термінології. Проте нещодавно Абрагамович О. О. та співавт. [20, 21] запропонували всі хвороби, що виникають в організмі, поділити на моноураження (у конкретної людини є лише одна хвороба, неускладнена) та коморбідні ураження (дві хвороби і більше в однієї людини) (рис. 1.1).



Рисунок 1.1 – Загальна класифікація хвороб

Моноураження та коморбідні ураження, своєю чергою, поділяються на рубрики залежно від кількості, причин виникнення, взаємозв'язку між хворобами, поєднаними в одному організмі, тощо. Класифікацію моноуражень продемонстровано на рис. 1.2.

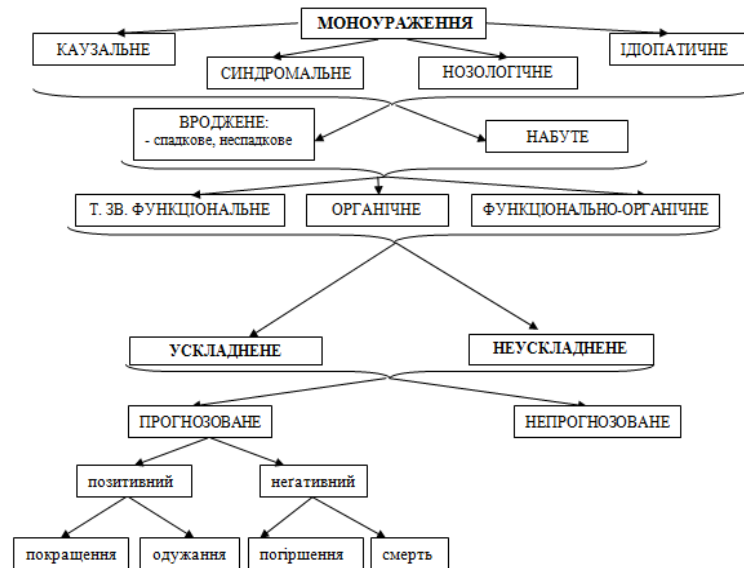


Рисунок 1.2 – Класифікація моноуражень

Коморбідні ураження класифіковано на бі- та поліморбідні, які, своєю чергою, поділено на синтропічні, патогенетично зв'язані з основною хворобою, та несинтропічні (супутні) (рис. 1.3).

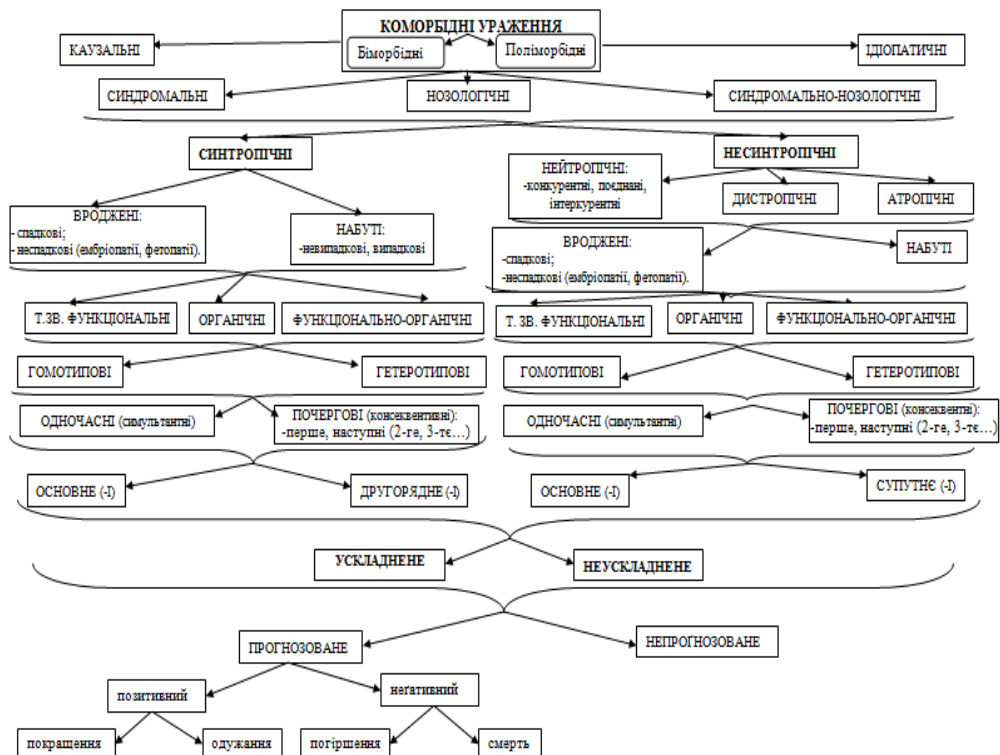


Рисунок 1.3 – Класифікація коморбідних уражень

Окремо рубрифіковано й ускладнення залежно від особливостей (рис. 1.4).

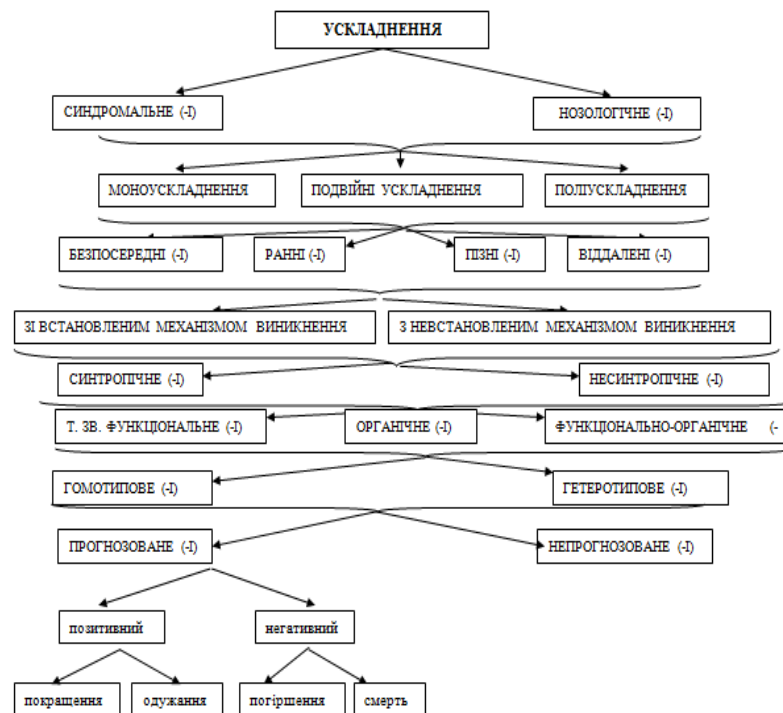


Рисунок 1.4. – Класифікація ускладнень

Наведена класифікація є важливою для практичної медицини, адже може допомогти лікареві систематизувати й комплексно оцінити певну хворобу, визначити масштаб охоплення патологічним процесом певних органів чи систем, почерговість виникнення хвороб, можливість чи, навпаки, алогічність причинно-наслідкового зв'язку між ними, а відтак провести всі необхідні діагностичні процедури відповідно до їх важливості для встановлення діагнозу, призначити лікування без вдавання до поліпрагмазії й отримати позитивний результат лікування.

Яскравим прикладом хвороби, перебіг якої супроводжується виникненням коморбідних уражень, є ЦП. За сучасним розумінням, ЦП – хронічна дифузна хвороба, що проявляється структурною перебудовою паренхіми печінки у вигляді вузликової трансформації і фіброзу (інкапсуляції або заміщення ушкодженої тканини колагеновим рубцем, спричинені постійним стимулюванням нормальної ранозагоювальної реакції, швидкість

наростання тяжкості якої залежить від причини виникнення хвороби печінки, впливу чинників навколишнього середовища і загального стану організму в цілому [217, 224]), унаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між порталною та центральними венами в обхід клітин печінки з виникненням ПГ і печінкової недостатності, тяжкість яких наростає [13, 48, 217, 224].

Заслужують на особливу увагу власне синтропічні, тобто патогенетично пов'язані з основною хворобою, коморбідні ураження, які суттєво ускладнюють її перебіг [12]. Як відомо, серед синтропічних уражень травної системи у хворих на ЦП виникають ВРВС, ЦГП, ВРГВ унаслідок ендотеліальної дисфункції та порушення стану ВНС [28, 134, 168]. У хворих спостерігається одночасне збільшення вмісту Е-1 та NO, що свідчить про гіперактивність вазоконстрикторних систем і одночасне розширення периферійних судин [121, 124, 188]. У сучасній науковій літературі цей парадокс пояснюють зменшеною чутливістю судин до вазоконстрикторного впливу [121] внаслідок дефекту скорочувальної сигналізації на рівні субрецепторів [188]. Деякі науковці вважають ключовим патогенетичним механізмом ураження рецепторів – вплив збільшеного вмісту ангіотензину II та катехоламінів [124].

Серед синтропічних уражень органів системи кровообігу у хворих на ЦП виокремлюють цирозну кардіоміопатію (ЦКМП), порушення ритму серця та артеріальну гіпотонію, які призводять до виникнення діастолічної дисфункції. ЦКМП у хворих характеризується електричною дисфункцією міокарда з подовженням зубця Р та інтервалу QTс, гіпертрофією міжшлуночкової перегородки, дилатацією лівого передсердя, які виникають внаслідок вегетативного дисбалансу. Порушення ритму серця проявляється, здебільшого, синусовою тахікардією [10, 52]. Особливості коливань артеріального тиску (АТ) характеризуються зниженням середніх, максимальних, мінімальних, середніх за активний і пасивний періоди рівнів тиску та низки додаткових індексів [10, 52, 56, 60].

Синтропічні ураження органів дихання у хворих на ЦП здебільшого проявляються ГПС, який характеризується наростаючою гіпоксемією тяжкого

ступеня та порушенням кислотно-основного складу крові, спричинених відкриттям легеневих артеріовенозних шунтів [1, 2, 7, 11, 14].

Синтропічні ураження сечовидільної системи проявляються ГРС I та II типів, які виникають внаслідок системної вазодилатації судин і ендотеліальної дисфункції, відповіддю на які є компенсаторна вазоконстрикція ниркових артерій з порушенням перфузії нирок та їх функцій [11].

Перебіг ЦП також супроводжується порушеннями структурно-функціонального стану кісткової тканини – виникненням остеопорозу та дефіциту вітаміну D [1, 11]. У свою чергу синтропічні ураження кровотворної системи у хворих на ЦП характеризуються ураженням усіх ростків крові [1, 11]. Окрім цього у майже всіх хворих на ЦП спостерігаються патогенетично зумовлені синтропічні стигми змін шкіри, її придатків та слизових оболонок [1, 2, 11, 17-19, 40].

Отже, ЦП призводить до ураження інших органів та систем, що вимагає проведення комплексної діагностики. З метою виявлення ВРВС, клінічних проявів яких об'єктивно зазвичай немає, застосовують рентгенологічне чи ендоскопічне дослідження. Часто основним і єдиним клінічним проявом ВРВС є кровотеча, що маніфестує блюванням у вигляді «кавової гущі» та утворення «мелени». Найважливішим предиктором кровотечі є розмір ВРВС, декомпенсований ЦП, синюшний колір вени, наявність «червоних знаків»: червоної смуги – «сліду удару батоном», вишнево-червоних плям, гематоцистних плям, телеангіоектазій, переважно в нижній третині стравоходу [1, 11].

ЦГП є другою за частотою після ВРВС причиною кровотеч у хворих на ЦП [244]. Часто такі кровотечі можуть проявлятися лише у вигляді хронічної постгеморагічної анемії, а інколи – у вигляді профузної кровотечі. Існують різні класифікації ступенів тяжкості ЦГП, зокрема найбільш поширеними є рекомендації Т. McComack et al. [176], К. Tanoue et al. [235], а також учасників New Italian Endoscopic Club [11].

З'ясовано, що у хворих на ЦП відбувається зміна типу системної гемодинаміки на гіпердинамічний, що проявляється гіперволемією зі зниженим ефективним об'ємом крові, низьким артеріальним тиском (АТ), пришвидшеною частотою серцевих скорочень (ЧСС) та збільшеним серцевим викидом [1, 11, 36, 37, 52, 179]. На ранніх етапах ЦП кардіальних скарг найчастіше немає, проте з переходом хвороби у суб- і декомпенсовану стадію з'являється біль у ділянці серця, відчуття нестачі повітря та перебоїв у роботі серця, серцебиття, швидка втомлюваність, зменшення працездатності [25]. Під час об'єктивного огляду хворих часто виявляють пальмарну еритему, гіперемовану шкіру, пришвидшений і високий пульс та «хронотропну недостатність» [11, 181]. Спостерігається також артеріальна гіпотонія, яку діагностують за допомогою добового моніторингу АТ [182]. Серед лабораторних досліджень найбільш показовими вважається визначення вмісту тропоніну І, передсердного та мозкового НУП [257]. Електрокардіографічно діагностується подовжений інтервал QTc >440 мс, порушення ритму та провідності серця, гіпертрофія стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки [52, 54]. У хворих на ЦП систолічна функція у стані спокою є нормальною або навіть збільшеною. Проте, за умови дії стресового чинника раптово виникає систолічна дисфункція, що проявляється зменшенням фракції викиду <55,0 % [52, 54, 247]. Гістологічно зміни серцевого м'яза є неспецифічними, проявляючись субендокардіальним та міокардіальним набряком, сегментарним фіброзом, гіпертрофією міокарда, ексудацією, вакуолізацією ядер і пігментацією [192]. За результатами проведених досліджень, О. Я. Бабак зі співавторами [25] запропонували низку клініко-діагностичних критеріїв ЦКМП [11].

Одним із ускладнень ЦП та ПГ є легеневі розлади, які проявляються у вигляді ГПС та портопульмональної гіпертензії (ППГ) [11, 90]. Фракція викиду серця у випадку легеневої судинної дилатації може становити 70,0 % [247]. Р. Schenk et al. [227] пропонують різні способи визначення артеріальної гіпоксемії та трактування порогових значень парціального тиску кисню та його альвеолярно-артеріальної різниці, що значно ускладнює встановлення діагнозу.

Автори, керуючись результатами обстеження 127 хворих із ГПС, з'ясували, що артеріальна гіпоксемія (парціальний тиск кисню <70 мм рт. ст. або нижче вікового порогового значення) з високим ступенем достовірності свідчить про його присутність. Науковці [7, 14, 62], які, як неінвазивний скринінговий метод діагностики ГПС застосовували пульсоксиметрію, констатували, що показники артеріальної кисневої сатурації у хворих із ГПС є зниженими і корелюють з показниками парціального тиску кисню. Нещодавно за допомогою ехокардіографії, як рекомендованого методу первинної діагностики ГПС, визначено [139, 260], що об'єм лівого передсердя $\geq 50,0$ мл є простим і зручним способом діагностики ГПС у хворих на ЦП [142]. Ефективним діагностичним методом також є перфузійне сканування легень із використанням міченого ^{99}Tc альбуміну [11], а резервним – легенева ангіографія – інвазивний метод, що застосовується, як правило, у хворих, які не реагують на оксигенотерапію [11]. Таким чином, за результатами численних експериментальних та клінічних досліджень виокремлено такі діагностичні критерії ГПС: хронічне ураження печінки; відсутність серцево-легеневих хвороб; порушення легеневого газообміну – збільшений альвеолярно-артеріальний кисневий градієнт ($\geq 2,0$ kPa) з або без гіпоксемії; позитивні результати контрастної ехокардіографії або перфузійного сканування легень з міченим альбуміном. З-поміж інших ознак [11, 68] – знижена дифузійна здатність, диспное, платипное, ортодеоксія, що посилюється у положенні стоячи та лежачи; збільшений серцевий викид, незначне збільшення легеневого судинного опору під час вдихання збідненої киснем суміші, симптом «барабанних паличок», телеангіектазії, ціаноз.

Основним проявом ППГ клінічно є порушення дихання під час навантаження, іншими – втома, загальна слабкість, ортопное. Під час фізичного навантаження можна також виявити такі порушення, як акцент і розщеплення другого тону над легеневою артерією, систолічний шум, асцит, анасарка [201]. В артеріальній крові спостерігаються гіпоксемія і збільшений альвеолярно-артеріальний градієнт. На електрокардіограмі виявляються ознаки

правошлуночкової гіпертрофії, збільшення правого передсердя та зміщення електричної осі серця вправо. Рентгенографічна картина легень, як правило, в нормі або з ознаками збільшення легеневих артерій і кардіомегалії [145]. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки [187], первинним скринінговим методом для хворих із підозрою на ППГ є трансторакальна ехокардіографія. Підтвердження діагнозу здійснюється методом катетеризації правих відділів серця з вимірюванням легеневого АТ, серцевого викиду та легеневого судинного опору.

Вважається, що зміни нирок у хворих на ЦП є здебільшого функціональними і характеризуються нирковою вазоконстрикцією, яка спричиняє виникнення ГРС. Клінічно виокремлюють два типи ГРС. Перший характеризується швидким порушенням ниркової функції, що проявляється збільшенням вмісту креатиніну до показників $>221,0$ мкмоль/л упродовж двох тижнів, показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) $<20,0$ мл/хв. Другому типу ГРС властивий «легший» перебіг – зі збільшенням початкового вмісту креатиніну до показників $<221,0$ мкмоль/л, а його основним клінічним проявом є асцит, резистентний до дії діуретиків [238]. Специфічним, але не надто чутливим маркером ГРС є зменшена ШКФ. Представниками International Ascites Club [69] були сформульовані великі (хронічна або гостра хвороба печінки з печінковою недостатністю та ППГ, тяжкість яких наростає; зменшена ШКФ: креатинін сироватки $>133,0$ ммоль/л, добовий кліренс креатиніну $<40,0$ мл/год; відсутність шоку, важкого інфекційного процесу, зневоднення або вживання нефротоксичних медикаментів; відсутність ультразвукових ознак обструктивної уропатії і паренхіматозних ниркових захворювань; протеїнурія $<500,0$ мг/добу; відсутність поліпшення після відміни діуретиків і поповнення об'єму циркулюючої плазми) та малі критерії (діурез $<1,0$ л; вміст натрію у сечі $<10,0$ ммоль/л; осмолярність сечі менша за осмолярність плазми; кількість еритроцитів у сечі $<50,0$ у полі зору; вміст натрію в сироватці крові $<13,0$ ммоль/л) діагностики ГРС.

Клінічними ознаками ПЕ є порушення свідомості, зміни особистості, інтелекту та мовлення [11, 27]. Більшість проявів ПЕ зворотні завдяки лікуванню, але у деяких хворих її тяжкість збільшується, виникають деменція, спастичний паразез, церебральна дегенерація та екстрапірамідні розлади рухів, спричинені органічними змінами в ЦНС. Для діагностики ПЕ використовують психометричні тести: зв'язку чисел (тест Р. Рейтана), число-буква, лінії, почерку, арифметичний, переказу тощо. Клінічна підозра наявності ПЕ може бути підтверджена визначенням вмісту аміаку в сироватці крові [27]. Для оцінки ступеня порушень функції мозку використовують електроенцефалографію (сповільнення α -, β - і γ -ритмів), метод викликаних зорових, сомато-сенсорних і слухових потенціалів мозку (зменшення їх амплітуди), дослідження спинномозкової рідини (збільшення вмісту глутамінової кислоти і глутаміну) та магнітно-резонансну томографію [11].

ЦП супроводжується також ураженням ВНС [28, 109, 180]. Для дослідження вегетативного тону використовують спеціальні опитувальники та таблиці [28], а також визначення ВСР, що сьогодні вважається одним з найбільш поширених методів та використовується для оцінки ступеня адаптації організму і напруження регуляторних систем, симпатико-парасимпатичного балансу, стану системи нервової регуляції серця і засноване на точному вимірюванні об'єктивних показників [26, 28].

У хворих на ЦП виникають порушення мінерального обміну, системи кальційрегулювальних гормонів, що створюють передумови для дисбалансу процесів ремоделювання кісткової тканини та виникнення остеопенії і остеопорозу [216]. Часто у хворих виникають біль у хребті й кістках, зменшення росту, деформації (кіфоз чи сколіоз) і переломи, які настають за мінімальної травми [11]. Для кількісної оцінки мінеральної щільності кісткової тканини застосовують радіонуклідні методи – одно- або двофотонна абсорбціометрія, моно- або двоенергетична рентгенівська денситометрія, кількісна комп'ютерна томографія, кількісна ультразвукова денситометрія. Визначення вмісту паратиреоїдного гормону, кальцію, фосфору, $25(\text{OH})\text{D}_3$ в

сироватці, вмісту екскреції кальцію і фосфору з сечею дає можливість проводити диференціювання з метаболічними хворобами. Маркери метаболізму реагують швидше, порівняно з денситометричними показниками, на вплив різних чинників на кісткову тканину.

Серед проявів ураження системи крові виокремлюють анемії, коагулопатії та лейкопенії різного генезу [23]. Клінічні ознаки синдрому анемії залежать від її етіології та проявляються як загальними (слабістю, підвищеною втомлюваністю, зниженню толерантності до фізичного навантаження, задишкою, серцебиттям, ниючим болем у ділянці серця, запамороченням, сонливістю, шумом у вухах), так і специфічними ознаками (сидеропенічним синдромом: порушенням смаку, утрудненням процесу ковтання, ламкістю нігтів, випадінням волосся; дефіцитом B_{12} : відчуттям печії і болю у язика, втратою апетиту, смаку, парестезіями, хиткістю ходи, арефлексією, паралічем нижніх кінцівок тощо [11]. Для діагностики анемій різного походження використовуються рутинні (загальний аналіз крові) і специфічні лабораторні дослідження (визначення вмісту заліза, вітаміну B_{12} , фолієвої кислоти в сироватці крові, кількісний клітинний склад кісткового мозку) [23]. У хворих на ЦП спостерігаються тромбоцитопенія, тромбоцитопатії, посилення процесів фібринолізу та дефіцит факторів згортання крові [66]. У декомпенсованих хворих порушення гомеостазу проявляється геморагіями на шкірі та слизових оболонках, носовими, матковими кровотечами, кровоточивістю ясен [1, 11]. У практичній медицині найбільш часто застосовують визначення вмісту тромбоцитів, протромбінового часу, часткового тромбопластинового часу, а за потреби – вмісту антитромбоцитарних антитіл (IgG асоційований із тромбоцитами), вмісту D-димеру, активатора та інгібітора тканинного плазміногену, тест з ристоцетином [66]. Лейкопенія у хворих на ЦП асоційована з виникненням низки інфекційних ускладнень [11]. Зазвичай у хворого на ЦП можуть поєднуватися різні варіанти анемій, коагулопатій і лейкопеній.

Отже, коморбідні хвороби і є однією з найбільш актуальних проблем сучасності. На особливу увагу заслуговують синтропії – патогенетично зв'язані

з основною хворобою ураження, оскільки їх виникнення часто залежить від своєчасності й адекватності лікування основної хвороби. ЦП належить до хвороб, тяжкість перебігу яких власне і визначають синтропічні ураження, зокрема, ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпотонія, ГПС, ГРС, остеопенія та остеопороз, анемії і коагулопатії. Саме вони та їх ускладнення визначають тяжкість ЦП і є предикторами несприятливого прогнозу для хворих, а їх виявлення передбачає комплексне обстеження всіх органів і систем.

1.2 Оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція і дисбаланс вегетативної нервової системи у хворих на різної тяжкості цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями внутрішніх органів

Відомо, що найчастішими причинами виникнення ЦП є надмірне вживання алкоголю, дія вірусів гепатитів В, С, лікарських засобів, токсичних речовин тощо. Під їх впливом у печінці, а саме – у клітинах К. В. фон Купфера, ЗКП, синусоїдальних ендотеліоцитах, мітохондріях, мікросомах і пероксисомах гепатоцитів утворюється велика кількість АФК [67, 70, 110, 156, 190, 239, 255, 261, 265], провокуючи виникнення оксидативного стресу. Як наслідок, відбувається порушення редокс-гомеостазу, що стає причиною незворотних змін у печінці та організмі в цілому.

За фізіологічно нормальних умов в організмі існує баланс між вмістом вільних радикалів і активністю системи антиоксидантного захисту, адже клітини забезпечені ефективними системами контролю за вмістом внутрішньоклітинних АФК – в організмі утворюються речовини, які затримують або гальмують окиснення, можуть зменшувати вміст АФК, приєднувати йони металів для запобігання утворенню АФК, перетворюють пероксиди на менш реактивні продукти або гальмують утворення і розповсюдження вільних радикалів.

Під впливом АФК виникають незворотні зміни ліпідів (зокрема, фосфоліпідів клітинних мембран гепатоцитів), білків (окиснення амінокислотних залишків, розщеплення пептидних зв'язків, фрагментація і агрегація пептидів, посилення протеолізу [231], внаслідок чого ушкоджуються механізми передавання сигналу, транспорту в клітинах, функціонування ферментних систем [111] і порушення транскрипції генів (ушкодження структури дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) апоптозу клітин [146, 185]. Відомо, що у процесі ферментативного пероксидного окиснення ліпідів [190] утворюються вторинні сполуки – дієнові альдегіди, серед яких продукти тіобарбітурової кислоти (ТБК), у тому числі МДА. Він модифікує ліпиди, взаємодіє з аміногрупами нуклеотидів і білків шляхом зв'язування вільних аміногруп, що призводить до порушення функції багатьох клітин, зокрема ендотеліоцитів [136, 152, 219, 221, 222]. Під впливом МДА також посилюється запалення внаслідок активації профіброботичних стимулів – nuclear factor (NF)- κ B і 4-гідроксиноненау, провокуючи утворення проколагену [101], зокрема і в ЗКП [90, 214, 253]. Проведені клінічні дослідження продемонстрували збільшений вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у слизовій оболонці кишки хворих на ЦП, а також у ліпідах, екстрагованих із тканини печінки хворих, які вживали алкоголь, отриманих під час біопсії зразків на різних стадіях ЦП [141, 169, 179], а також хворих на гепатит С [154].

Унаслідок окиснення АФК білків *in vivo* ушкоджуються механізми передавання сигналу, транспорту та ферментних систем клітини, зокрема ферментів репарації ДНК, ДНК-полімерази, а також з'являються нові антигени, що спричиняють автоімунну реакцію, зокрема і в гепатоцитах [95].

Упродовж останніх двох десятиліть була описана важлива роль білків кортактинів (асоційованих із білками актинів) у функціонуванні ендотеліального бар'єра [86, 93, 103, 112, 166]. Під впливом H_2O_2 на ендотеліальні клітини пупкової вени людини спостерігається мембранний блейбінг і протеїново-тирозинове фосфорилування кортактину [158, 223], а його ослаблена експресія в судинній стінці ускладнює біодоступність NO [87,

130, 218, 223]. Втрата кортактину зумовлює підвищення проникності ендотелію, порушення секреції адреномедуліну і скоротливості актоміозину і як наслідок – виникнення дисфункції ендотеліального бар'єру [32, 112].

Утворення АФК є ключовими медіаторами ушкодження ендотеліальних клітин у хворих на ЦП [157]. Основною АФК, до якої чутливі ендотеліоцити, є супероксидний аніон (O_2^-), який утворюється в активованих лейкоцитах. Проте він погано дифундує через мембрани і спонтанно дисмутує у H_2O_2 , який діє локально, є більш стабільною субстанцією, здатною проникати крізь клітинні мембрани, а отже, бути більш цитотоксичною. Фермент КАТ як один з найважливіших «захисних» від оксидативного стресу субстратів організму, перетворює H_2O_2 на воду та молекулярний кисень. Саме КАТ характеризується більшою стабільністю [77], порівняно з деякими іншими антиоксидантами, які інактивуються за лічені секунди. Високу активність КАТ проявляє в ендотелії, адже ендотеліоцити є одними з найбільш чутливих до АФК клітин [107, 133, 157, 165, 228]. А. М. Chrobot et al. [89] та Н. G. Osman et al. [193] повідомляли, що активність КАТ знижується в осіб із хронічним гепатитом В і С, а у хворих на алкогольний ЦП – залежить від кількості й тривалості вживання алкоголю [97, 244].

Ендотеліальна дисфункція є загальним пусковим механізмом виникнення синтропічних уражень [58, 59] і ранньою патофізіологічною ознакою та незалежним предиктором несприятливого прогнозу для цієї категорії хворих [16, 24]. Відомо, що ендотелій здатний до безперервної продукції біологічно активних речовин, які регулюють тонус судин (вазоактивних медіаторів), зокрема Е-1. У разі ушкодження печінки джерелом надмірного синтезу Е-1, стають ЗКП, стимульовані АФК [16, 202]. Е-1 має подвійний вазоактивний ефект – сприяє вазоконстрикції шляхом взаємодії з рецепторами клітинної мембрани ЗКП: рецепторами ендотелінів А і В2 [16, 73, 131, 144, 256], а також вазодилатації – шляхом приєднання до рецепторів ендотеліну В1 на синусоїдальних ендотеліальних клітинах печінки, активуючи таким чином eNOS [101]. Проте у випадку ЦП у кишці продукується надмір ендотоксину,

який стимулює синтез білка кавеоліну-1, що взаємодіє з eNOS, яка генерується під впливом E-1 у синусоїдальних ендотеліальних клітинах печінки, деактивує її [151, 152], тому вазодилатативний вплив нівелюється. У хворих на ЦП незначне утворення E-1 також опосередковано стимулюється і збільшеним вмістом реніну внаслідок гіперактивності РААС системи як механізм урівноваження у системі вазоконстрикція–вазодилатація [226, 230, 266]. За збільшеного вмісту E-1 гальмується синтез NO, що посилює вазоконстрикцію ще більше. E-1 стимулює також синтез гладеньком'язового β -актину, що є однією з ланок регулювання ангиогенезу, та сприяє виникненню функціональної ПГ, залежної від тону судин периферійних судин, регуляції (за допомогою вазоактивних субстанцій) кровоплину в печінці, реологічними властивостями крові в судинах портальної системи. У хворих на ЦП виявлено збільшений вміст E-1 у плазмі [135, 181, 183, 242, 252], що позитивно корелює з тяжкістю ураження ЦП [202].

Ендотеліальну дисфункцію у хворих на ЦП посилює дефіцит eNOS [135, 136, 219] і біодоступності NO [119] у кровоносному руслі печінки. NO, мабуть, є найважливішим вазодилататором, який бере участь у регуляції судинного тону печінки [221, 222]. Одним із важливих субстратів для його синтезу є амінокислота L-аргінін [67, 110]. Здебільшого джерелом утворення ендогенного L-аргініну є обмін білка [261]. У нормі L-аргінін гідроксильється до L-гідроксиаргініну з подальшим окисненням до NO та L-цитруліну. NO дифундує в гладеньком'язові клітини судин, активує гуанілатциклазу та індукує їх цГМФ-асоційоване розслаблення шляхом активації цГМФ-залежної протеїнкінази з подальшим фосфорилуванням білків калієвих каналів, зменшенням вмісту йонів кальцію в цитозолі клітин та деполяризацією легких ланцюгів міозину [221, 222]. Цей процес має назву ендотелійзалежної вазодилатації, що є основою регуляції регіонального кровоплину [24, 135].

Загалом вміст eNOS не відрізняється у нормальній і цирозній печінці [71, 119]. Однак у хворих на ЦП її ферментативна активність знижена [136, 218], що здебільшого зумовлено двома механізмами – утворенням асиметричного

диметиларгініну (АДМА) та кавеоліну-1 [196]. У зв'язку з тим що у хворих на ЦП обмін білка порушений, унеможлиблюється нормальний механізм трансформування L-аргініну. Однією з ланок порушення утворення NO та блокування eNOS у цьому випадку є накопичення токсичного АДМА [72, 219]. У вільному стані АДМА і симетричний диметиларгінін є продуктами протеолізу. Відомо про три ферменти, що забезпечують метаболізм АДМА, а основних є два – диметиларгінін диметиламіногідролаза (ДДАГ)-1 і 2, які метаболізують АДМА до цитруліну та диметиламіну. Описано декілька механізмів послаблення їх активності [196], основним із яких є оксидативний стрес [234]. Як наслідок – нагромадження нерозщепленого АДМА, який блокує активність eNOS, а отже, утворення NO, що зумовлює вазоконстрикцію судин [162, 196, 234]. Констатовано, що у хворих на алкогольний ЦП вміст АДМА та симетричного диметиларгініну, корелює зі ступенем ниркової недостатності та виникненням ГРС [116, 122, 161, 189].

У хворих на ЦП збільшується вміст білка кавеоліну-1 (основного білка оболонки ендотеліальних кавеол) [155, 160, 225, 228]. Кавеолін-1 приєднується до eNOS, інактивує її, внаслідок чого зменшується вміст NO з виникненням вазоконстрикції, а отже і ендотеліальної дисфункції. Доведено також, що автофагічна деградація кавеоліну-1 сприяє дегенерації ендотеліальних клітин печінки [164] і порушення скорочення і дилатації фенестр [74, 98, 155, 160, 164]. Дослідження показали, що у хворих з фіброзом печінки кавеолін-1 ініційована автофагія зумовлена окисненням, індукованим альдостероном, та провокує дефенестрацію синусоїдальних клітин печінки [153, 164]. Вчені припускають, що завдяки автофагії відбувається регулювання ремоделювання F-актину, що сприяє скороченню синусоїдальних ендотеліоцитів. Функціонування диференційованих синусоїдальних клітин (фенестрованих) може запобігти активації ЗКП; однак, щойно відбувається дефенестрація і капіляризація, ЗКП активуються і, як наслідок, тяжкість ЦП наростає [98].

Водночас посилене продукування O_2^- за наявності еквімолярних концентрацій NO (у хворих на ЦП за участю індукцйбельної синтази NO

внаслідок бактеріальної ендотоксемії синтезується надмір NO) призводить до генерації потужних АФК і реактивних сполук азоту [119, 210], зокрема пероксинітриту (ONOO-), який може спричинити окисне ушкодження, нітрування білків і S-нітрозилювання білків, ліпідів і ДНК [117], а отже, масивне ураження печінкової тканини, зниження АТ [167, 222]. Фактично, ONOO- також окиснює тетрагідробіоптерин (BH₄) – важливий кофактор для функціонування eNOS до тригідробіоптерину (BH₃-), які можуть додатково диспропорційно розпадатися з утворенням дигідробіоптерину (BH₂). Як наслідок, eNOS перетворюється на дисфункціональний фермент, який генерує O₂- [243], сприяє надвиробництву АФК у внутрішньопечінковій судинній системі [174, 175]. У відповідь на зменшення вмісту NO у мікроциркуляторному руслі печінки з наростанням тяжкості її ураження і виникнення ПГ компенсаторно посилюється системна продукція NO [113, 122, 184], а отже, і цГМФ, що стає основною причиною периферійної вазодилатації [241]. Надпродукція реніну у хворих на ЦП своєю чергою потенціює помірне виділення альдостерону, що зумовлює розширення судин зі збільшенням вмісту цГМФ [162, 232].

Унаслідок повнокрів'я у мезентеріальному басейні погіршується кровообіг у слизовій оболонці кишки, порушується цілісність кишкового бар'єру та у кровоплин проникають мікробні ендотоксини. У відповідь активуються клітини К. В. фон Купфера, поглинаючи ендотоксин ліпополісахаридів, який всмоктується крізь стінку кишки, взаємодіючи з білками сироватки, і, реагуючи на комплекс «ендотоксин-протеїн», у моноцитах утворюються такі речовини, як фактор некрозу пухлин α, інтерлейкіни, колагеназа, лізосомальні гідролази, метаболіти арахідонової кислоти, в тому числі простагландини [208]. За участю ендотоксину і прозапальних цитокінів знову ж відбувається стимуляція синтезу NO [205]. Виявлено, що у хворих на алкогольний ЦП є ушкодження слизової оболонки шлунково-кишкового каналу [102], що може потенційно полегшувати транслокацію бактерій у кров як і портосистемне шунтування [75, 114].

Збільшення вмісту ендотоксину у крові таких хворих, призводить до активації гуанозин-трифосфат-циклогідролази-I, а отже, до посилення активності eNOS та eNOS-залежної надпродукції NO в артеріях брижі, який реагує з O_2 -, з утворенням пероксинітритних радикалів [144, 167].

Вплив утвореного цГМФ частково урівноважується мозковим НУП, хоча і він володіє незначними вазодилатативними властивостями [140]. Серед впливів мозкового НУП – послаблення секреції альдостерону в корі надниркових залоз, збільшення вмісту внутрішньоклітинного цГМФ, який індукує фосфорилювання гормоночутливої ліпази і периліпіну А через активацію цГМФ-асоційованої протеїнкінази-I, реабсорбції натрію в дистальних звивистих каналцях і кортикальних збірних трубочках нефрона за допомогою цГМФ-залежного фосфорилювання епітеліальних натрієвих каналів [156], підвищення тиску в капілярах шлуночків, а отже, і прискорення клубочкової фільтрації, інгібування утворення реніну. Доведено, що мозковий НУП – незалежний показник підвищеного лівошлуночкового тиску, який утворюється у відповідь на збільшення шлуночкового об'єму і перевантаження тиском. F. Wong et al. [249] вважають, що мозковий НУП може бути маркером ЦКМП. Науковці визначили вміст мозкового НУП і кардіальні структурні параметри в групі хворих на ЦП, у яких був або ж не було асцити, і виявили, що збільшення вмісту циркулюючого мозкового НУП було асоційоване з показниками септальної товщини і діаметра лівого шлуночка наприкінці діастоли. Важливою знахідкою є й те, що секреція мозкового НУП тісно корелює з показовими параметрами ураження печінки і кардіальною функцією [249].

РААС відіграє одну з ключових ролей у регулюванні судинної функції. Окрім циркулювальної РААС є кілька тканинних (локальних) РААС, які функціонують незалежно одна від одної. Зокрема, утворений у тканинах ангіотензин II є не менш, а інколи й більш важливим для функціонування організму, ніж ангіотензин II, утворений внаслідок стимуляції реніном, зокрема, він шкідливо впливає на структуру тканин, ендотеліальну функцію. У

хворих на ЦП спостерігається гіперактивність РААС з утворенням надмірної кількості реніну [204, 226, 259, 266]. У результаті активації СНС, як однієї з ланок ВНС, посилюється утворення адреналіну, норадреналіну, ацетилхоліну, проте внаслідок ендотеліальної дисфункції рецептори ендотеліоцитів стають нечутливими до них і регуляція процесів переходить на нейрогуморальний рівень. Зі збільшенням вмісту утвореного під впливом надміру реніну ангіотензину II виникає дисфункція ендотелію, вазоконстрикція, затримка води натрієм, підвищення АТ, утворення АФК, медіаторів запалення і профіброзних цитокінів [117, 163, 203].

Небажаний вплив індукованої ангіотензином II ендотеліальної дисфункції опосередковується взаємодією з рецепторами ангіотензину I плазматичної мембрани (рецептори ангіотензину II типу 1), що зумовлює зменшення вмісту NO внаслідок дисфункції ферменту eNOS. Також виявлено, що ангіотензин II активує нікотинаміддифосфатоксидазу, що призводить до збільшення вмісту АФК і посилення ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП [117].

Синтезований під впливом ангіотензину II надмір альдостерону у хворих на ЦП також стимулює продукування АФК [91] і має плеiotропну дію, яка може бути опосередкована частково автокринними, а також паракринними ефектами від його локального синтезу. Підтвердженням цього є наявність альдостерон-синтазної месенджерної рибонуклеїнової кислоти у ендотеліальних і судинних гладеньком'язових клітинах серця і кровоносних судинах [212, 213]. Плеiotропний вплив альдостерону забезпечує активацію запального каскаду і послаблення синтезу NO в серці [78, 102, 211], натрійзалежну гіпертрофію і гіперплазію дистальних і збиральних каналців клітин [191, 220], посилення продукції прозапальних цитокінів і послаблення експресії інсулінсенсibiliзуювальних факторів адипоцитами і преадипоцитами [194], що потенційно сприяє інсулінорезистентності [137, 138, 159, 197, 254].

Якщо хворий на етапі функціональної ПГ не отримує адекватного лікування [84, 94], як наслідок впливу АФК на ендотеліоцити, ЗКП, клітини К. Ф. Купфера, цитокіни, відбувається активація ЗКП та виділення ними і

клітинами К. Ф. Купфера проколагену [71, 85, 101, 186]. У здоровій печінці ЗКП є основним місцем зберігання кератиноїдів (жирові краплі в цитоплазмі). Під час ушкодження гепатоцитів ЗКП втрачають жирові краплі, проліферують, перетворюючись на клітини, фенотип яких подібний на фенотип міофібробластів, що утворюють колагени I, III і IV типів, ламінін [186]. Внаслідок цього змінюється фенестрація синусоїдів, відбувається колагенізація простору Дж. Діссе, утворення базальної мембрани під ендотелієм, тобто створюються передумови для органічної ПГ [70, 104, 266], що є одним з основних проявів та ознак декомпенсації стану, виникнення позапечінкових ускладнень і погіршення прогнозу у хворих, оскільки органічна ПГ – це, фактично, ЦП.

Під впливом вірусів, алкоголю, медикаментозних або токсичних середників у мітохондріях гепатоцитах, клітинах К. В. фон Купфера, тобто локально у печінковому руслі посилюється синтез Е-1, відбувається деактивація NO з утворенням активних форм нітрогену, виникає локальна вазоконстрикція та подальше компенсаторне утворення NO [32, 72, 140, 144, 146, 167]. У свою чергу, у відповідь на зменшення вмісту NO у мікроциркуляторному руслі печінки з наростанням тяжкості її ураження і підвищення портального тиску компенсаторно посилюється системна продукція NO [113, 122, 184], що стає основною причиною периферійної вазодилатації [241]. Компенсаторно у хворих на ЦП спостерігається активація РААС [226, 266], і як наслідок – СНС [204, 259]. Вплив надміру ангіотензину II опосередковується виникненням дисфункції ендотелію, вазоконстрикцією, затримкою води натрієм, генерацією АФК, медіаторів запалення і профібротичних цитокінів [117, 163, 203], під впливом яких відбувається активація вегетативних зон у головному мозку з подальшою активацією симпатичних нейронів. Через появу великої кількості АФК у системному руслі з утворенням активних форм нітрогену внаслідок взаємодії з оксидом азоту зменшується вміст оксиду азоту. У нормі він здійснює тонічне гальмування активності СНС на центральному рівні, але посилене утворення АФК зумовлює її активацію внаслідок окиснення/інактивації оксиду

азоту. У результаті активації СНС посилюється утворення адреналіну, норадреналіну, ацетилхоліну, проте через ендотеліальну дисфункцію рецептори ендотеліоцитів стають нечутливими до них, і регуляція процесів переходить на нейрогуморальний рівень. Унаслідок усіх цих процесів у хворих на ЦП показники ВСР знижуються [10, 109, 118, 170, 180].

Окрім цього АФК суттєво впливають на аксональний транспорт, провокують ушкодження мітохондрій, порушуючи функціонування електронно-транспортної системи та регулюючи вивільнення проапоптотичних білків, таких як цитохром С. Це своєю чергою, активує каскадну систему ферментів каспаз [129], що згодом призводить до збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра та зміни морфології мозку з виникненням клітинної дегенерації, нейрозапалення, порушення синаптичного передавання сигналу та апоптозу нейронів. Великомасштабний апоптоз нейронів можна вважати потенційним механізмом зниження вегетативної стимуляції [105, 147].

Як результат неадекватної периферичної вазодилатації, з компенсаторною активацією симпатoadреналової системи і РААС, збільшенням вмісту вазопресину, об'єм циркулюючої крові, ударного і хвилинного об'ємів крові теж збільшується, що сприяє розкриттю венозних шунтів в легенях, порушенню оксигенації крові, що, поряд зі збільшенням фагоцитарної активності легень та продукуванням фагоцитами O_2^- , стає причиною виникнення гіпоксемії та ГПС. Утворюються також портокавальні колатералі, що виявляється розширенням вен нижньої третини стравоходу і шлунка, нижньої частини прямої кишки і пупкових вен серпоподібної зв'язки [137, 152, 222, 223, 230]. Шунтування крові повз печінку з нагромадженням аміаку [190, 219] та ушкодження АФК аксонів нейронів і вегетативних ядер головного мозку провокують виникнення ПЕ – метаболічно індукованого, з можливістю регресії, порушення функцій головного мозку [147]. Наростання печінково-клітинної недостатності, портокавальне шунтування, викид у судинне русло вазоактивних речовин (гістаміну, серотоніну) стають причиною гіперкінетичного кровообігу, що призводить до виникнення ЦКМП, гіпотонії, а

депонування крові у селезінці внаслідок венозного застою [117], своєю чергою, призводить до спленомегалії та гіперспленізму, а отже, синергічно зі зниженням синтезу тромбопоєтину та факторів згортання крові у цирозній печінці – до виникнення тромбоцитопенії і коагулопатій [225, 243]. Збільшення утворення АФК з подальшим синтезом АДМА та активних форм нітрогену зумовлює виражену вазоконстрикцію та гіперперфізію нирок, а отже, медулярну гіпоксію, унаслідок чого ушкоджуються тубулярні клітини нирок [219] і виникає ГРС. У хворих на алкогольний ЦП вміст асиметричного та симетричного диметиларгінінів, корелює зі ступенем ниркової недостатності [117, 161, 189]. Окрім цього, тубулярні епітеліальні клітини, на відміну від інших клітин нефрона, не здатні синтезувати антиоксидант глутатіон, тому є одними з найбільш чутливих до АФК. Унаслідок гепатоцелюлярної недостатності виникає дефіцит активних метаболітів вітаміну D, вторинний гіперпаратиреоз і дисбаланс в утворенні про- і протизапальних цитокінів, що є джерелом синтезу АФК, і стає причиною остеопорозу [99].

Отже, у хворих на ЦП, за впливу алкоголю, вірусів, медикаментів тощо виникає дисбаланс у системі про- і антиоксидантів з посиленням процесів оксидативного стресу. Окрім цього, внаслідок порушення обміну L-аргініну, NO, ендотелінів, синтезу, активації, дезактивації цитокінів, молекул адгезії, факторів про- і антикоагуляції, імунокомплексів відбуваються множинні молекулярні й біохімічні зміни, що призводять до ендотеліальної і вегетативної дисфункцій, які, своєю чергою стають причиною виникнення синтропічних уражень, що надалі визначають тяжкість основної хвороби та стають предиктором несприятливого прогнозу хворих.

1.3 Принципи лікування хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів з урахуванням порушень редокс-гомеостазу, стану ендотеліальної та вегетативної функцій

У сучасній практичній охороні здоров'я після встановлення діагнозу ЦП лікування переважно є симптоматичним і скероване на коригування гепатоцелюлярної недостатності, інтоксикації та набрякового синдрому. З метою коригування цитолізного синдрому в комплексному лікуванні застосовують есенціальні фосфоліпіди, які здатні відновлювати структуру та функції мембран гепатоцитів і запобігати їх деструкції [30, 51], для лікування мезенхімально-запального синдрому – адеметіонін, який бере участь у більшості біохімічних реакцій в організмі [51]. Синдром холестазу коригують призначенням урсодезоксихолевої кислоти [33, 51], а лікування гепатодепресивного синдрому полягає у введенні замісних засобів (розчину альбуміну) та вітамінних комплексів [11, 251].

Одними з найфункціональніших груп лікарських засобів, які широко застосовуються для хворих на ЦП, є неселективні β -блокатори (анаприлін), адже вони ефективні для коригування ПГ у хворих на ЦП у стадії компенсації як лікарські засоби вибору [178], а також для запобігання першого чи наступних епізодів кровотеч з ВРВС [29, 96]. Для коригування ПГ також використовують блокатори рецепторів ангіотензину II (телмісартан) та інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (еналаприл). За умови виникнення асцити до лікувального комплексу хворих включають діуретики – антагоністи альдостерону (спіронолактон) [31], а для посилення сечогінного ефекту – петлеві (фуросемід) та/або тіазидні діуретики (гіпотіазид) із одночасним призначенням препаратів калію [115]. Ключовим у корекції ЦГП є симптоматичне призначення інгібіторів протонної помпи (пантопразол). Подовжений інтервал QT, як прояв ЦКМП, відповідно до рекомендацій Henriksen J. H. et al. [125], коригують за допомогою неселективних β -блокаторів, як і порушення серцевого ритму. Для лікування ГПС рекомендується

пентоксифілін і селективний вазодилататор ілопрост [63, 149, 200, 262]. ППГ корегують призначенням аналога босентану – амбрізентану, що покращує гемодинаміку та виживання пацієнтів [120]. Медикаментозна корекція ГРС спрямовується на підвищення АТ з метою підтримання адекватного перфузійного тиску в нирках [215]. Із фармакологічних засобів використовують плазмозамінники (розчин альбуміну) та системні вазоконстриктори – аналог соматстатину (октреотид). У лікуванні ПЕ ключовим є коригування дієти [132] та призначення лактулози з метою зменшення кількості аміносполук у просвіті ободової кишки, антибіотика (неоміцину), спрямованого на знищення бактерій, що продукують уреазу [108, 209] та L-орнітин-L-аспартату, здатного знижувати вміст аміаку в сироватці крові [200]. Для лікування остеопорозу зазвичай застосовують препарати кальцію та вітаміну D₃ [38]. Корекція порушень у системі гемостазу полягає у призначенні препаратів заліза, вітаміну К, В₁₂, фолієвої кислоти, активаторів тромбопоєтину (етамзилату натрію) та інгібіторів тромболілізу (ε-амінокапронової кислоти). За потреби хворим також призначають еритро- і тромбопоєтин, або ж і замісне лікування (плазма, відмиті еритроцити).

Відомо, що у хворих на ЦП послаблюються ферментативні та неферментативні механізми захисту від оксидативного стресу [171], які мають створювати «щит» для клітин [171, 172], серед яких вміст вітамінів, особливо А, С, Е, а також мікроелементів, зокрема селену [79, 90, 240], унаслідок чого АФК нейтралізуються недостатньо з усіма патологічними наслідками цього. Із огляду на важливу роль оксидативного стресу серед етіологічних і патогенетичних механізмів виникнення та перебігу недуги, у комплексному лікуванні хворих на ЦП фармакологічний вплив на нього заслуговує пріоритету, вимагає трактувати його як одну з головних «мішеней». Проте сьогодні під час лікування цієї категорії хворих акцент ставиться, здебільшого, на симптоматичне лікування основної хвороби, а патогенетичному підґрунтю змін приділяється недостатньо уваги.

Варто зазначити, що печінка – основний орган, де зберігається α-токоферол [100] – основний ліпорозчинний антиоксидант в організмі, який діє

шляхом порушення структури ланцюгів сполук, що виникають у випадку пероксидного окиснення ліпідів [80], інактивуючи пероксидні радикали, що синтезуються, з утворенням токофероксильного радикала. Токоферол діє як неконкурентний інгібітор циклооксигенази, супресор фактора росту ендотелію судин і транскрипції гена трансформувального фактора росту β [55], сприяючи зменшенню синтезу фактора некрозу пухлин α у хворих на алкогольний гепатит [126], а також запобіганню активації зірчастих клітин печінки у хворих на хронічний гепатит С [128]. Оксидативний стрес у хворих із ураженнями печінки спричинює зменшення секреції вітаміну Е в плазму ще перш ніж його вміст зменшується у печінці [127, 173, 245]. Зокрема, це стосується хворих, які вживають алкоголь у великій кількості. Таким чином, зменшення вмісту α -токоферолу в плазмі може також відображати прооксидантну дію алкоголю в печінці. М. Cankurtaran et al. [82] виявили взаємозв'язок між зменшеним вмістом вітаміну Е, збільшеним вмістом тригліцеридів, а також результатами сонографічних досліджень печінки. Важливість антиоксидантних властивостей вітаміну Е у профілактиці фіброзу була доведена спочатку під час досліджень на тваринах [264] і підтверджена клінічно [123]. J. Kaur et al. [143] довели, що застосування вітаміну Е може відновити редокс-статус, попередити виникнення оксидативного стресу, зменшити апоптоз, і може бути використаний як перспективний засіб у комплексному лікуванні хвороб печінки, зумовлених етанолом [143]. Встановлено, що застосування вітаміну Е сприяло зменшенню вмісту МДА в сироватці та збільшенню вмісту сироваткового NO, вітаміну С і активності еритроцитарних супероксиддисмутази та КАТ у хворих, які перебувають на гемодіалізі [98, 231, 257].

Аскорбінова кислота – найбільш потужний внутрішньо- і позаклітинний водорозчинний антиоксидант, здатний поглинати майже всі фізіологічно важливі АФК, інактивуючи супероксидний, гідроксильний аніони та пероксидний радикал, гіпохлорит і синглетний кисень [229]. Аскорбінова кислота є важливим кофактором у ферментативних реакціях, що беруть участь у багатьох біохімічних процесах, зокрема і як донор електронів, тобто поглинач

вільних радикалів [195]. Вітамін С окремо або в синергії з іншими речовинами зменшує пероксидне окиснення ліпідів шляхом регенерації вітаміну Е [65]. Встановлено, що вміст вітаміну С у сироватці крові у випадку наростання тяжкості алкогольної хвороби печінки зменшується [127]. Однак виявлено й те, що аскорбінова кислота у великих дозах індукує профіброзні ефекти [198, 231, 245], стаючи прооксидантом [64], а введення великих доз аскорбату хворим із гіповітамінозом Е посилює прооксидантний вплив вітаміну С удвічі. Виражений антиоксидантний ефект вітаміну С виявляється тільки в разі його поєднання з α -токоферолом, оскільки останній елімінує вільні радикали, що утворюються в реакціях аскорбатстимульовального пероксидного окиснення ліпідів. Водночас за недостатньої кількості аскорбінової кислоти, вітамін Е швидко руйнується. Антиоксидантний ефект α -токоферолу посилюється за достатньої кількості вітаміну А, що допомагає елімінувати АФК, запобігаючи виникненню пероксидного окиснення ліпідів у біомембранах. Однак вітамін А легко окиснюється киснем повітря і відносно швидко витрачається. Вітамін Е чинить стабілізуючу дію на ретинол і β -каротини, перешкоджаючи їх окисній деструкції. Таким чином, ефективність дії вітамінів-антиоксидантів залежить від того, застосовуються вони ізольовано або в поєднанні один з одним.

Важливою антиоксидантною субстанцією в організмі людини є мікроелемент селен. Останнім часом дослідження його вмісту викликало неабияку зацікавленість через важливу роль антиоксидантів селенопротеїнів у захисті від оксидативного стресу, адже він є важливим компонентом антиоксидантних ферментів, таких як глутатіонпероксидаза, тіоредоксинредуктаза та йодотиронінові діодінази [150, 237].

Отже, лікування хворих на ЦП повинно диференційовано впливати, окрім як на етіологічний чинник, також і на стан печінки, з урахуванням ступеня тяжкості її ураження, визначеного на основі клінічно-лабораторної оцінки печінково-клітинної недостатності та верифікованої інструментально ПГ, а також із урахуванням наявних синтропічних коморбідних уражень інших органів і систем та їх ускладнень. Специфічних методів коригування

оксидативного стресу, який виникає у хворих на ЦП, не розроблено, а виявлені порушення у системі про- і антиоксидантів зобов'язують нас для лікування хворих на ЦП використовувати лікарські засоби, що мають антиоксидантні властивості.

Резюме. Проблема коморбідних синтропічних уражень сьогодні є надзвичайно актуальною. Особливе значення їх виникнення має у хворих на цироз печінки. Саме такі синтропії, як варикозно розширені вени стравоходу, цирозна гастропатія, варикозно розширені гемороїдальні вени, цирозна кардіоміопатія, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпотонія, гепатопульмональний синдром, гепаторенальний синдром, остеопенія та остеопороз, анемії та коагулопатії та їх ускладнення, які виникають унаслідок вегетативної та ендотеліальної дисфункцій, визначають тяжкість цирозу печінки і є предикторами несприятливого прогнозу хворих. Як наслідок впливу алкоголю, вірусів, медикаментів, у випадку цирозу печінки виникає дисбаланс у системі про- і антиоксидантів із посиленням процесів оксидативного стресу, який стає важливим тригерним механізмом виникнення спочатку молекулярних, а потім і системних змін в організмі хворих на цироз печінки. Обстеження таких хворих вимагає дотримання комплексного підходу під час огляду органів і систем, а лікування таких хворих, передбачає застосування диференційованості – впливу як на етіологічний чинник, так і на стан печінки, з урахуванням ступеня тяжкості її ураження, а також наявних синтропічних уражень інших органів і систем та їх ускладнень. Проте, незважаючи на те що оксидативний стрес посідає чільне місце в патогенезі цирозу печінки, аргументованих методів його коригування і практичного застосування у хворих на цироз печінки немає, що вимагає подальших досліджень.

Результати, подані у розділі 1, опубліковані у наукових працях [3, 4, 5-7, 15, 17-21, 56-61] та апробовані на наукових форумах [8, 9, 53, 62]; отримано патенти на корисну модель [12-14].

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МЕТОДОЛОГІЧНІ ПРИНЦИПИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Загальна клінічна характеристика хворих

У дослідженні взяли участь 312 хворих на ЦП, які обстежувалися та лікувалися у Львівському обласному гепатологічному центрі. Загальну клінічну характеристику хворих подано в таблицях 2.1–2.5 та на рисунках 2.1–2.5.

Аналізуючи гендерні особливості 312 обстежених хворих на ЦП (табл. 2.1, рис. 2.1), ми виявили переважання чоловіків – 217 осіб (69,6 %), жінок – 95 (30,4 %).

Таблиця 2.1 – Характеристика хворих на цироз печінки залежно від статі

Стать	N	%
Чоловіки	217	69,6
Жінки	95	30,4
Всього	312	100,0

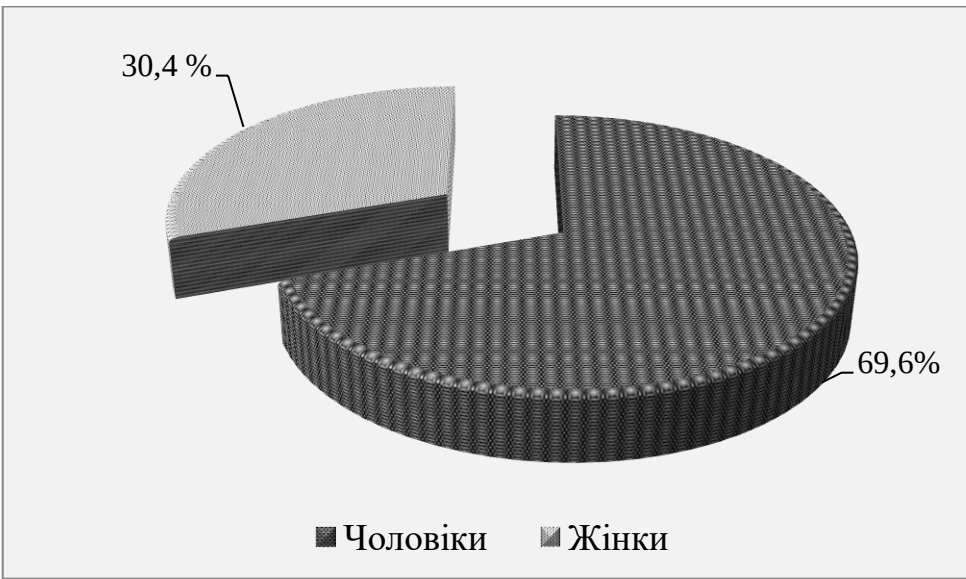


Рисунок 2.1 – Гендерні особливості хворих на ЦП

Згідно з третьою класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, визначено такі вікові межі: 25–43 роки – молодий вік, 44–59 – зрілий, 60–74 – середній, 75–89 – старечий, 90 і більше – довгожителі (табл. 2.2, рис. 2.2).

Таблиця 2.2 – Характеристика хворих на цироз печінки залежно від віку на момент огляду

Вік на час огляду, роки	N	%
Молодий (25–43)	107	34,29
Зрілий (44–59)	170	54,49
Середній (60–74)	34	10,90
Старечий (75–89)	1	0,32
Довгожителі (≥ 90)	0	0,0
Усього	312	100,0

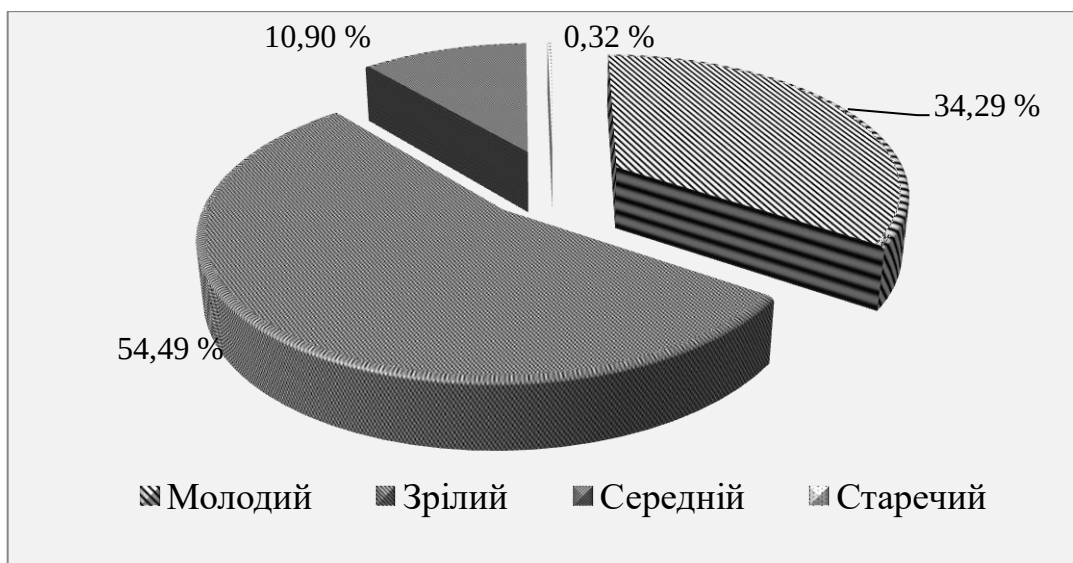


Рисунок 2.2 – Вікові особливості хворих на ЦП

Як бачимо з табл. 2.2 та рис. 2.2, на час огляду хворі були в усіх вікових групах, окрім довгожителів, причому переважали особи зрілого (170; 54,49 %) і молодого (107; 34,29 %) віку, тобто найбільш працездатна категорія населення.

Оцінку соціального статусу хворих на ЦП наведено в таблиці 2.3 і на рисунку 2.3. Привертає увагу і той факт, що серед усіх обстежених 59,29 % осіб не працюють, а 12,82 % – інваліди.

Таблиця 2.3 – Характеристика хворих на цироз печінки за соціальним станом

Соціальний стан	N	%
Службовці	15	4,81
Робітники	50	16,03
Інваліди 1-ї групи	5	1,60
Інваліди 2-ї групи	22	7,05
Інваліди 3-ї групи	13	4,17
Пенсіонери	22	7,05
Не працюють	185	59,29
Усього	312	100,0

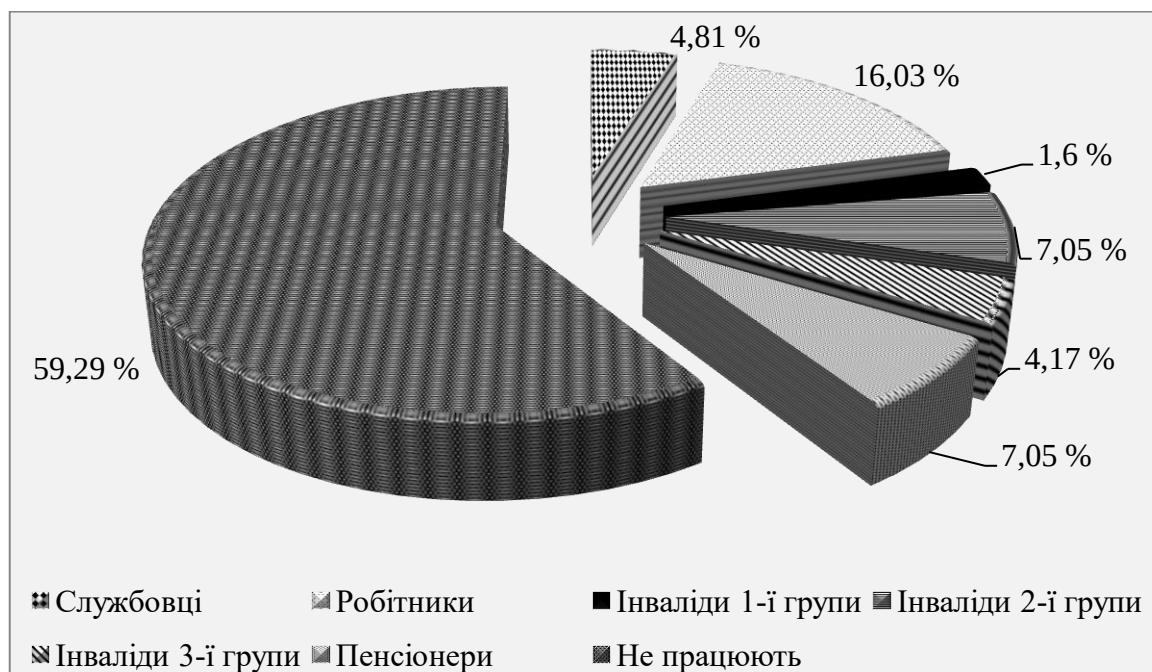


Рисунок 2.3 – Характеристика хворих на ЦП за соціальним станом

У всіх обстежених ЦП був різної етіології з переважанням моноетіологічного (233 особи; 74,68 %), у 25,32 % (79 осіб) – змішаної етіології,

серед яких хворі з поєднаним ЦП становили 89,87 % (71 особа), комбінованим – лише 10,13 % (8 осіб) (табл. 2.4, рис. 2.4).

Таблиця 2.4 – Характеристика хворих на цироз печінки за групою етіологічних чинників

Етіологія ЦП	N	%
Моноетіологічний	233	74,68
Змішаної етіології	79	25,32
Комбінований	8	10,13
Поєднаний	71	89,87
Усього	312	100,0

Провокативним чинником виникнення ЦП у 60,58 % (189 осіб) був алкоголь, і лише у 6,73 % (21 особи) – вірус гепатиту С. Найчастіше траплялися поєднання алкогольного + гепатит В вірусного (33 особи; 10,58 %) і алкогольного + гепатит С вірусного (28 осіб; 8,97 %) генезу (табл. 2.5, рис. 2.4).

Таблиця 2.5 – Характеристика хворих на цироз печінки за етіологічним чинником

Етіологія ЦП	N	%
1	2	3
Алкогольний	189	60,58
Вірус гепатиту С	21	6,73
Вірус гепатиту В	4	1,28
Автоімунний	2	0,64
Первинний біліарний	1	0,32
Медикаментозний	4	1,28
Кардіальний	6	1,92

Продовження табл. 2.5

1	2	3
Криптогенний	6	1,92
Вірус гепатиту В + С	8	2,56
Алкогольний + вірус гепатиту В	33	10,58
Алкогольний + вірус гепатиту С	28	8,97
Алкогольний + медикаментозний	3	0,96
Алкогольний + вірус гепатиту В + С	7	2,24
Усього	312	100,0

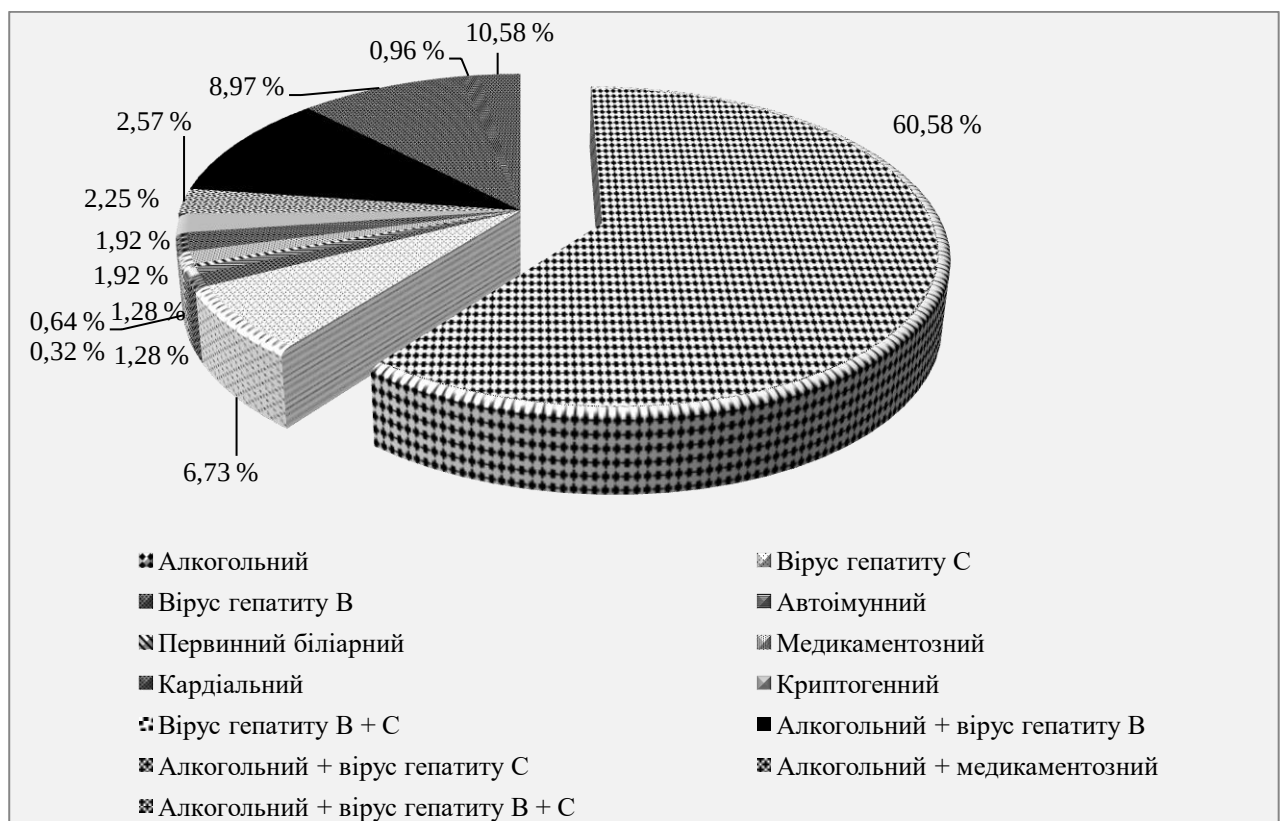


Рисунок 2.4 – Розподіл хворих на ЦП за етіологічним чинником

Розподіл хворих залежно від тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh [88] наведено у таблиці 2.6 і на рисунку 2.5. До групи компенсованого ЦП (клас А) належало 27,24 % обстежених (85 осіб), субкомпенсованого (клас В) – 40,71 % (127 осіб), а декомпенсованого (клас С) – 32,05 % (100 осіб).

Таблиця 2.6 – Характеристика хворих на цироз печінки залежно від його тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Класи хворих на ЦП за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh	Хворі на ЦП	%
A	85	27,24
B	127	40,71
C	100	32,05
Усього	312	100,0

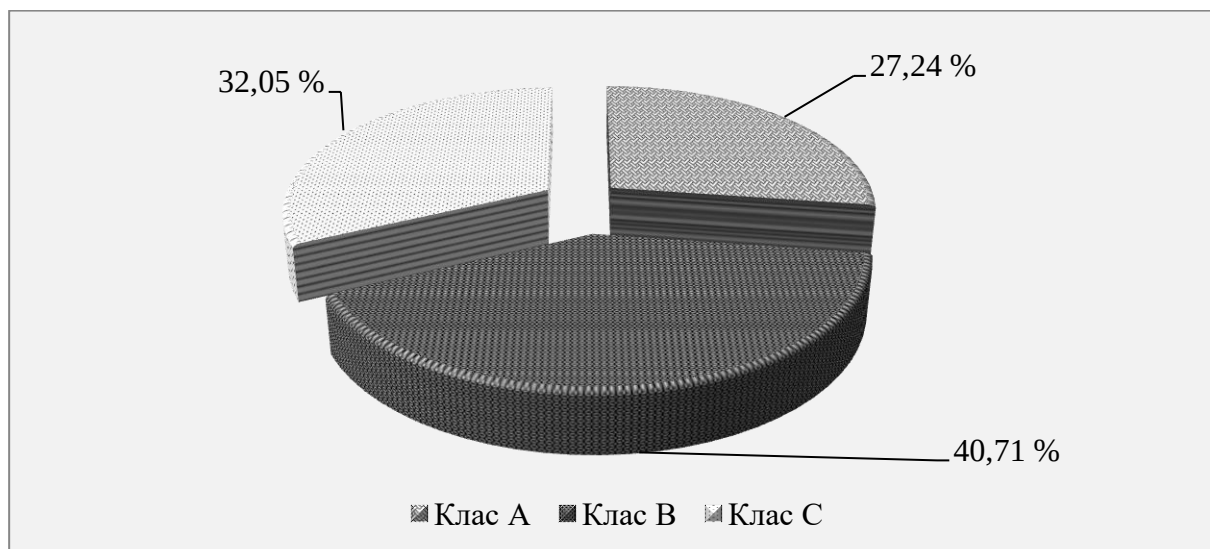


Рисунок 2.5 – Характеристика хворих на ЦП за ступенем тяжкості відповідно до критеріїв С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Отже, серед обстежених хворих переважали чоловіки (69,6 %) працездатного (з яких 54,49 % зрілого і 34,29 % молодого) віку, більшість обстежених не працювали (59,29 %). У 74,67 % випадків ЦП був спровокований одним чинником, зокрема найчастіше – алкоголем (60,58 %), у 25,32 % – декількома (змішана етіологія), за рахунок поєднаного (89,87 %) і комбінованого (10,13 %), зокрема, найчастіше етіологічне поєднанням – алкогольний + вірус гепатиту В (10,58 %) і алкогольний + вірус гепатиту С

(8,97 %) генезу, що свідчить про актуальність проблеми діагностики та лікування ЦП, розв'язання якої має як медичне, так і соціальне значення.

2.2 Методологічні принципи

Перш ніж описати методи й методики, зупинимось на висвітленні методологічного ключа, у якому проводилися дослідження, та міркувань, що лягли в основу аналізу й синтезу фактичного матеріалу. Дизайн дослідження представлено на рисунку 2.6.

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» [39]) різного ступеня тяжкості (за індексом функціональної недостатності за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh [88]) та уражень внутрішніх органів, частота яких достовірно змінювалася з наростанням тяжкості ЦП, а тому вони трактувалися як синтропічні [12], 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» (Додаток А), 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).

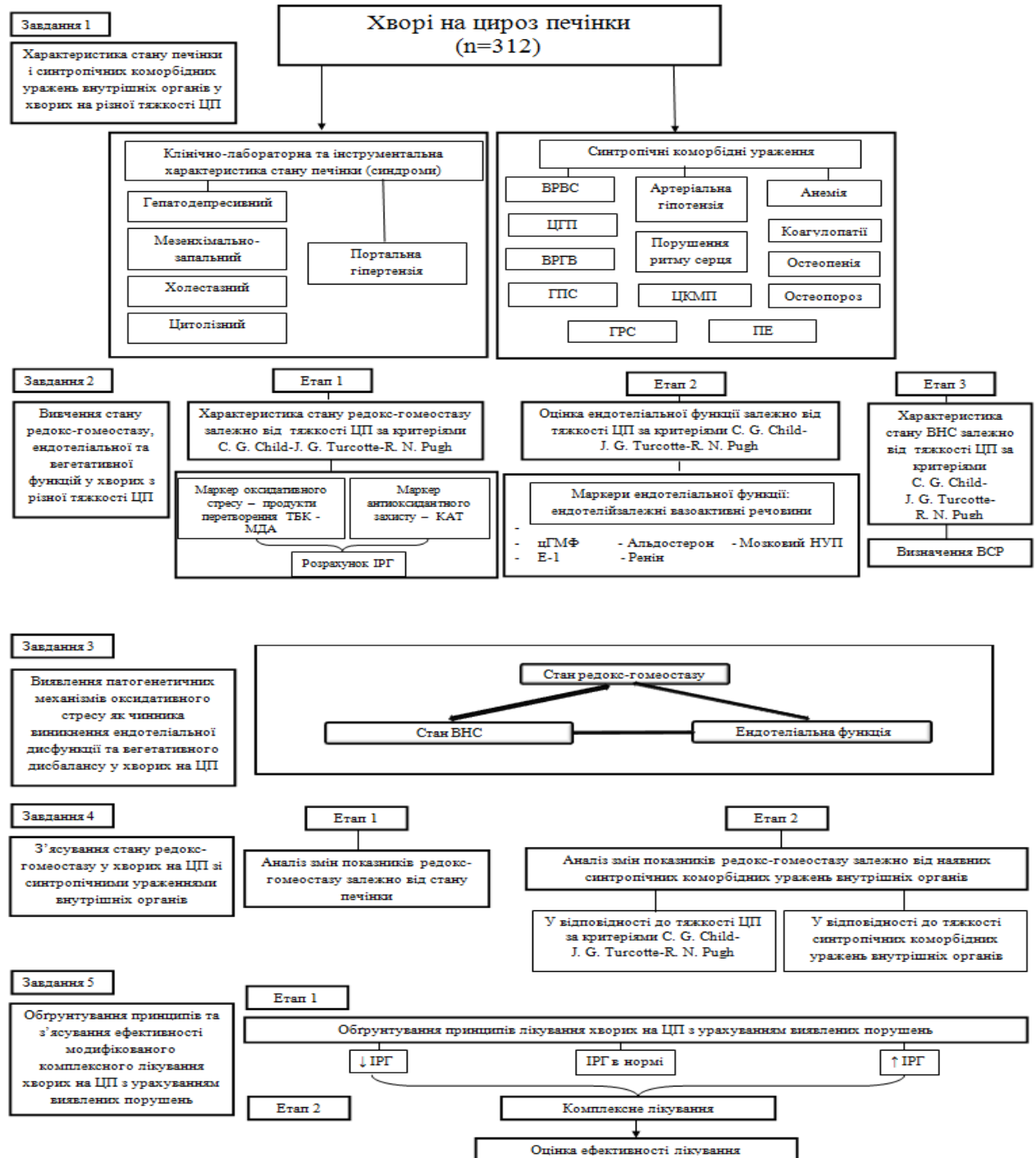


Рисунок 2.6 – Дизайн дослідження

Референтні величини виміряно у 20 практично здорових добровольців аналогічних статі та віку (жінки – 9 (45,0 %) віком $40,23 \pm 10,54$ р., чоловіки – 11 (55,0 %) віком $45,66 \pm 11,44$ р.).

Для оцінки ефективності лікування ми визначали показники редокс-системи у 75 хворих після лікування, попередньо виокремивши хворих зі зменшеним, нормальним і збільшеним ІРГ та подальшим аналізом кожної групи.

Вказаний методологічний ключ і сформована за таким принципом група хворих дали можливість виконати поставлені завдання дослідження і досягнути поставленої мети.

2.3 Методики досліджень

Діагноз ЦП поставлено з урахуванням рекомендацій та згідно з класифікаціями найдосвідченіших спеціалістів, а також розробленої на кафедрі внутрішньої медицини № 1 класифікації [1] на основі комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних обстежень, а за потребою – у складних діагностичних випадках і за відсутності застережень, – результатів морфологічного та ультрамікроскопічного досліджень.

Відомо, що, ЦП – це синдромальна хвороба, яка об'єднує ураження печінки різної етіології, тому причини її виникнення нами визначено відповідно до інформації із анамнезу хворого, а також за результатами проведення лабораторних досліджень. Діагностування алкогольного ураження печінки проводили на основі повідомлень про щоденне вживання алкоголю дозою не менше 50,0 г у перерахунку на чистий етанол упродовж 2–5 років та скринінгу на зловживання алкоголем (Додаток В). ЦП гепатит В-вірусної етіології ідентифікували за допомогою серологічних маркерів вірусу гепатиту В (визначення HBsAg, anti-HBcorAg, HBV ДНК (якісно, кількісно)), гепатит С-вірусної – серологічних маркерів вірусу гепатиту С (anti-HCV, HCV ДНК (якісно, кількісно) генотипування), а також відомостей із анамнезу про

перенесений гострий вірусний гепатит. Автоімунні реакції оцінювали за результатами серологічних маркерів автоімунного ураження печінки. Криптогенний ЦП діагностували за умови непідтвердження усіх можливих етіологічних чинників.

Для оцінки ступеня тяжкості ЦП користувалися спеціальною клінічною шкалою – індексом функціональної недостатності за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh [88]. Під час визначення ступеня тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh брали до уваги вміст загального білірубіну, альбумінів, протромбіновий індекс, наявність і тяжкість асцити, наявність і стадію печінкової енцефалопатії. Кожен із перелічених показників оцінювався 1–3 балами залежно від описаних критеріїв. Цифрові еквіваленти показників сумували і за отриманою сумою відносили хворих до одного з класів: клас А – 5–6 балів, клас В – 7–9, клас С – більше 9 балів.

У хворих на цироз ми вивчали не лише стан печінки, а й враховували також синтропічні коморбідні ураження інших органів, верифіковані відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» [39]), зокрема ураження кістково-суглобової системи – згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»» [41], дихальної системи – згідно наказів Міністерства охорони здоров'я України № 433 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»» [42], № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»» [43], системи кровообігу – відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»» [44], сечовидільної системи – згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України № 593 від 12.12.2004 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю

«Нефрологія»» [45], № 280 від 11.05.2011 р. «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Нефрологія»» [46], системи кровотворення – відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»» [47], стан центральної нервової системи (ЦНС) з визначенням ступеня тяжкості ПЕ – за допомогою психометричних тестів: зв'язку чисел (тест Р. Рейтана [206]), число-буква, лінії, почерку, арифметичного, переказу тощо, та з виключенням будь-яких уражень ЦНС іншого генезу).

Крім цього, у дослідженні враховано наявність у хворого на ЦП клінічно-біохімічних синдромів ураження власне печінки:

1. Синдрому порушення цілісності гепатоцита (цитолізного синдрому), який клінічно проявляється астенизацією і підвищенням температури тіла, лабораторно – підвищенням активності ферментів: аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, збільшенням вмісту загального білірубину та його фракцій.

2. Мезенхімально-запального синдрому, наявність якого клінічно верифікують за гепатомегалією, артральгією, серозитами, васкулітами, гломерулярним ураженням нирок, еритемою, лабораторно – збільшенням тимолової проби, вмісту α_2 - чи γ -глобулінів у білковій фракції, фібриногену, серомукоїду.

3. Синдрому гепатоцелюлярної недостатності (гепатодепресивного синдрому), який клінічно проявляється посиленням жовтяниці, порушенням коагуляції (синці, кровотечі), лабораторно – гіпербілірубінемією, зменшенням вмісту холінестерази, фібриногену, протромбінового індексу, протромбіну, холестерину, альбумінів, калію.

4. Холестазного синдрому (екскреторно-біліарного), який діагностують, коли у хворого клінічно – шкірний свербіж, лабораторно – збільшення вмісту γ -глутамілтрансферази, лужної фосфатази, холестерину.

5. Синдрому регенерації і пухлинного росту печінки клінічно характеризується збільшенням і горбистістю печінки; лабораторно – збільшення вмісту α -фетопротейну.

6. Синдрому ПГ, який верифікували за наявності судинних зірочок, варикозного розширення вен стравоходу, спленомегалії, асцити; лабораторно – підвищення вмісту аміаку, гомоцистеїну.

Верифікацію ПГ проведено відповідно до результатів комплексного ультразвукового доплерофлоуметричного обстеження судин черевної порожнини діагностичним приладом Acuson computed sonography 128 XP/10 ART (фірми «Acuson», США) з мультичастотними датчиками з частотою С – 3,5 МГц, L – 7–10 МГц, V – 4 МГц [13]. У протоколі дослідження передбачено отримання інформації про такі якісні та кількісні показники: аномальний (гепатофугальний) потік кровоплину у ворітній і селезінковій венах (у нормі гепатопетальний потік кровоплину), реканалізацію пупкової вени (у нормі не спостерігається), асцит (у нормі не спостерігається), спленомегалію (у нормі не спостерігається); діаметр ВВ (у нормі $\leq 1,3$ см), печінкової артерії (ПА) (у нормі $\leq 0,5$ см), селезінкової вени (СВ) та артерії (СА) (у нормі $\leq 0,7$ см і $\leq 0,5$ см відповідно), реканалізованої пупкової вени (РПВ) (у нормі не спостерігається); лінійну швидкість кровоплину у реканалізованій пупковій вені (ЛШКРПВ) (у нормі не спостерігається), лінійну швидкість кровоплину у ворітній вені (ЛШКВВ) (у нормі ≥ 15 см/с), максимальну (пікову) систолічну швидкість кровоплину у печінковій артерії (МСШКПА) (у нормі ≤ 40 см/с), кінцеву діастолічну швидкість кровоплину у печінковій артерії (КДШКПА) (у нормі ≤ 17 см/с), лінійну швидкість кровоплину у селезінковій вені (ЛШКСВ) (у нормі ≥ 20 см/с), максимальну (пікову) систолічну швидкість кровоплину у селезінковій артерії (МСШКСА) (у нормі ≤ 50 см/с), кінцеву діастолічну швидкість кровоплину у селезінковій артерії (КДШКСА) (у нормі ≤ 20 см/с); об'ємну швидкість кровоплину у реканалізованій пупковій вені (ОШКРПВ) (у нормі не спостерігається), у ворітній вені (ОШКВВ) (у нормі $\geq 1150,0$ мл/хв), у печінковій артерії (ОШКПА) (у нормі $\leq 300,0$ мл/хв), у селезінкових вені

(ОШКСВ) та артерії (ОШКСА) (у нормі $\leq 300,0$ мл/хв та $450,0$ мл/хв відповідно). Використавши вказані показники, проведено розрахунок специфічних індексів, зокрема індексу застою портальної системи (ІЗПС) (у нормі $\leq 0,05$), ворітно-селезінкового венозного індексу (ВСВІ) (у нормі $\geq 3,5$), печінково-селезінкового артеріального індексу (ПСАІ) (у нормі $\leq 50,0$ %), індексу резистентності печінкової артерії (ІРПА) (у нормі $\leq 0,61$), індексу резистентності селезінкової артерії (ІРСА) (у нормі $\leq 0,61$) та індексу негативного об'ємного кровоплину (ІНОК) (у нормі не спостерігається), на підставі яких ми визначаємо ступінь тяжкості ПГ (Додаток Е).

З метою комплексної оцінки стану печінки розраховували ступінь тяжкості ураження печінки (СТУП) відповідно до рекомендацій Абрагамович М. О. та співавт. [1, 12].

Контрольну групу (КГ) сформовано з 20 практично здорових осіб відповідних статі й віку, які також підписали інформовану згоду на проведення обстеження. Обстеження осіб КГ проведено згідно з Порядком проведення медичних оглядів працівників певних категорій, затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я України № 246 від 21 травня 2007 р. [49].

Для з'ясування стану редокс-системи ми визначали вміст продуктів окиснення ТБК, зокрема МДА та антиоксидантного ферменту КАТ. Перш ніж описувати методики визначення вказаних сполук, варто зазначити, що відповідно до особливостей перебігу процесів окисдативного стресу та антиоксидантної активності, потрібну для дослідження кількість сироватки крові після центрифугування занурювали в рідкий азот з метою стабілізації вказаних процесів.

Відомо, що у процесі ферментативного пероксидного окиснення ліпідів, здебільшого арахідинових та лінолевих кислот [76], під дією АФК утворюються вторинні сполуки – дієнові альдегіди, серед яких продукти ТБК, у тому числі й МДА. Принцип методу ґрунтується на активації перекисного окиснення ліпідів йонами двовалентного заліза (Fe^{2+}) до рівня, який реєструється спектрофотометрично. За високої температури у кислому середовищі МДА

реагує з 2-ТБК, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, що володіє максимумом поглинання за 532 нм [49]. Для проведення аналізу у пробірки розподіляли по 0,2 мл сироватки крові, потім у кожен з них додавали по 3,0 мл 10 мМ К-На фосфатного буфера, приготованого на 125 мМ КСl (рН=7,4); 0,5 мл 1 мМ КМnO₄ та 0,5 мл 10 мМ FeSO₄, після чого залишали на 10 хв за кімнатної температури. Після цього у кожен пробірник додавали по 0,5 мл 10 мМ FeSO₄ та 1,0 мл 20,0 % трихлороцтової кислоти, після чого центрифугували 15 хв за швидкості 3000 об/хв. (Centrifuge 5804 R (Eppendorf)). Із кожної пробірки відбирали супернатант (2,0 мл) у окремі пробірки, додавали по 0,5 мл 1н НСl та 1,0 мл 0,7 % ТБК. Після цього пробірки упродовж 20 хв кип'ятили на водяній бані за температури 100,0 °С, потім охолоджували на холодній бані з подальшим додаванням 3,0 мл бутанолу та центрифугуванням упродовж 15 хв за швидкості 1500 об/хв. Вимірювання екстинкції $\lambda=532$ нм проводили у верхньому бутаноловому шарі з використанням спектрофотометра Nach Lange DR 6000 UV-VIS (США). Обчислення здійснювали за формулою:

$$[\text{ТБК-позитивні продукти}] = \frac{E \cdot V_1 \cdot V_2}{\varepsilon \cdot V \cdot C} \text{ мкмоль} \cdot \text{мг}^{-1} \text{білка},$$

де E – екстинкція дослідної проби; ε – молярний коефіцієнт екстинкції, що дорівнює $156000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$; V_1 – об'єм бутанолу; V_2 – об'єм лізату; V – об'єм надосадової рідини; C – концентрація білка в досліджуваній пробі, $\text{мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Результати отримували у $\text{нмоль} \cdot \text{мг}^{-1}$ білка, які для кращого розуміння конвертували в мкмоль/л .

Фермент КАТ, який перетворює пероксид водню на воду та молекулярний кисень і характеризується більшою стабільністю [77], порівняно з деякими іншими антиоксидантами, є однією із найважливіших «захисних» речовин організму від оксидативного стресу. Принцип методу її визначення базується на здатності H₂O₂ утворювати зі солями молібдену стійкий забарвлений комплекс. Інтенсивність забарвлення пероксидних сполук молібдену залежить від кількості H₂O₂ в розчині. КАТ, розкладаючи пероксид водню, зменшує інтенсивність забарвлення у пробі [35]. Для проведення

аналізу сироватку крові розводили в 100 разів. До кожної з пробірок вносили по 0,5 мл 0,05 М трис-НСІ буфера (рН=7,8), у холості та дослідні – по 1,0 мл 0,03% розчину перекису водню (H_2O_2) (240 нм, оптична густина 0,436), у контрольні – по 1,0 мл, у холості проби – 0,5 мл води. Потім – у пробірки вносили по 0,05 мл сироватки осіб контрольної і дослідної групи відповідно. Усі пробірки інкубували упродовж 10 хв за температури 37,0 °С, після чого додавали по 0,5 мл 4,0 % розчину молібдату амонію.

Інтенсивність забарвлення холостої та дослідної проб визначали спектрофотометрично за довжини хвилі 410 нм проти контрольної проби. Активність КАТ визначали за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot n}{\epsilon \cdot C \cdot t \cdot \alpha \cdot l} \text{ (мкмоль } \text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1} \text{білка)},$$

де ΔE – різниця екстинкції холостої і дослідної проб; V – загальний об'єм суміші в кюветі; n – розведення лізату; ϵ – молярний коефіцієнт екстинкції комплексу H_2O_2 з молібдатовим амонієм, що дорівнює 22,2 $\text{см}^2/\text{мкмоль}$; C – концентрація білка у досліджуваній пробі, $\text{мг} \cdot \text{мл}^{-1}$; t – час реакції; α – об'єм лізату; l – довжина оптичного шляху. З метою уніфікації одиниць, нами проведено перерахунок активності КАТ на її вміст у Од/мл.

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

Для з'ясування деяких патогенетичних механізмів виникнення ендотеліальної дисфункції досліджували вміст цГМФ у сироватці крові, який достовірно свідчить про кількість NO, найпотужнішого місцевого вазоконстриктора – Е-1, оцінювали стан РААС за вмістом її складових компонентів – реніну та альдостерону, а також вивчали вміст мозкового НУП.

Уміст цГМФ досліджували за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate – EIA cyclic GMP (США), що ґрунтується на конкурентному імуноферментному аналізі (ІФА). Периферійну кров для одержання сироватки брали в об'ємі 5,0 мл за допомогою венепункції ліктьової вени. Кров центрифугували в лабораторній центрифугі NO.SEP 2000 впродовж 15 хв за швидкості 2000 об./хв. Плазму відбирали стерильними піпетками у стерильні пробірки на зразок Епендорфа об'ємом 0,5 мл (одна пробірка для однієї проби) і зберігали за температури $-70,0^{\circ}\text{C}$. У наборі використовували поліклональні антитіла до цГМФ для конкурентного зв'язування цГМФ, наявного у зразках, або цГМФ, кон'югованого з молекулою лужної фосфатази. Підготовлені стрипи (із внесеними в лунки стандартами, робочими буферами, кон'югантом і антитілами) інкубували 2 год за кімнатної температури, під час промивання видаляли залишки реагентів і додавали субстрат. Після 1 год інкубації за температури $37,0^{\circ}\text{C}$ зупиняли ензиматичну реакцію, жовте забарвлення, що з'явилося, вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера 405 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення зворотно пропорційна кількості цГМФ, що є у зразках або стандартах. Зчитану оптичну щільність використовували для визначення вмісту цГМФ.

Специфічний пептид E-1 також визначали за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate – EIA E-1 (США) методом імуноферментного аналізу (ІФА). Кров брали і зберігали за таким же принципом, як і для дослідження вмісту цГМФ. Вносили в підготовлений планшет (із робочим буфером, розчинами стандартів, регідрованим позитивним контролем) зразки. Потім додавали регідровану первинну антисироватку та регідрований біотинальний пептид. Вторинне антитіло зв'язувалося з Fc-фрагментом первинного антитіла (антитіло пептиду), Fab-фрагменти якого повністю зв'язувалися з біотинальним пептидом і пептидом стандарту цільового пептиду в зразку. Інкубували планшет упродовж 2 год за кімнатної температури. Видаляли вміст лунок та промивали їх. Інкубували 1 год зі стрептавідин-пероксидазою хрому та 1 год з ТМВ субстратом (біотинний пептид взаємодіє

зі стрептавідин-пероксидазою хрому, що каталізує розчин субстрату з ТМВ і перекису водню для формування розчину голубого кольору). Ензимосубстратну реакцію зупиняли соляною кислотою, і розчин змінював колір на жовтий, інтенсивність якого прямо пропорційна кількості пептиду в розчині стандарту або зразка. Це відбувалося через конкурентне зв'язування біотинального пептиду в розчині стандарту або зразка з антитілом пептиду (первинне антитіло). Відповідно будували стандартну криву пептиду з відомою концентрацією. Пептид за невідомої концентрації в зразку визначали екстраполяцією зі стандартної кривої.

Порушення системного кровообігу в хворих на ЦП із падінням артеріального тиску та зменшенням об'єму циркулюючої крові, компенсаторне посилення впливу симпатoadреналової системи, зменшення вмісту йонів Na^+ призводить до активації РААС. Ренін вважається основним ферментом, за участю якого відбувається низка важливих реакцій – перетворення ангіотензиногену, що синтезується у печінці, на ангіотензин-1, далі ангіотензинперетворювальний фермент перетворює його на активний судинний чинник – ангіотензин-2, дія якого опосередкована через два підтипи рецепторів. Активація ангіотензин₁-рецепторів призводить до вазоконстрикції, стимуляції секреції альдостерону, а ангіотензин₂-рецепторів – до вазодилатації. Тому для діагностики стану РААС ми визначали вміст реніну й альдостерону. Для визначення вмісту альдостерону ми використали тестові набори для ІФА DRG International Inc. EIA-4128 (США), а реніну – DRG International Inc. EIA-5125 (США). Забір зразків крові, їх зберігання та ІФА проводили за таким же принципом як і для дослідження вмісту цГМФ та Е-1.

Секреція реніну – одна з найважливіших компенсаторних реакцій за умов гіповолемії. Збільшення секреції реніну відбувається внаслідок як гіповолемії, так і гіпонатріємії, що має у такому випадку причинно-наслідковий зв'язок зі збільшенням синтезу ангіотензину, який є потужним вазоконстриктором та стимулює секрецію альдостерону. Проте ангіотензин – нестійка сполука зі швидким періодом піврозпаду, тому у хворих на ЦП рекомендується оцінювати

вміст альдостерону. Вазодилатації судин сприяє також і мозковий НУП, унаслідок безпосередньої дії на їх м'язовий шар, що є альтернативним щодо до NO механізмом, а також пригнічує потенційоване ангіотензин-2 виділення E-1 і перебуває у контррегуляторній взаємодії з норадреналіном. Його вміст у плазмі крові ми також визначали тестовим набором для ІФА Bio Tek Instruments (США).

Стан ВНС вивчали за допомогою реєстрації ВСР на основі оцінки тривалості інтервалів RR на електрокардіограмі послідовних циклів серцевих скорочень за певні проміжки часу (нами оцінено зміну тривалості інтервалів NN послідовних циклів серцевих скорочень упродовж 5 хв у положенні лежачи – тест до навантаження та впродовж 6 хв у положенні стоячи – тест із навантаженням). Запис здійснювали на комп'ютерному електрокардіографі «Полі-Спектр» (фірми «Нейрософт», м. Іваново, Росія). Інформацію про ВСР отримували за допомогою оцінювання різних кількісних параметрів ритмограм (числові послідовності, елементами яких є проміжки часу між двома сусідніми серцевими скороченнями).

Методи, які ми використовували для аналізу ВСР, поділили на дві великі групи: методи аналізу в часовій площині та методи аналізу в частотній площині. Методи першої групи застосовували для безпосередньої кількісної оцінки ВСР за певний проміжок часу (ритмограму розглядали як сукупність послідовних часових періодів – інтервалів RR, або, як їх ще позначають, NN (Normal to Normal)). Вони поділяються на статистичні та геометричні. Аналізували такі показники ВСР: ЧСС, середню тривалість NN інтервалів (RRNN – mean NN intervals), стандартне відхилення NN інтервалів (SDNN – standart deviation of the NN interval), квадратний корінь із середнього значення квадратів різниць послідовних NN інтервалів (RMSSD – the square root of the mean squared differences of successive NN interval), відсоток пар сусідніх кардіоциклів, які відрізняються більш ніж на 50 мс (pNN 50 % – percent of consecutive NN intervals with difference more then 50 mc between), відсоток коефіцієнта варіації (CV % – percent of variation coefficient); спектральні – загальна спектральна потужність

(TP – total power), коливання дуже низької частоти (VLF – very low frequency, VLF % – percent of very low frequency), низькочастотні коливання (LF – low frequency, LF % – percent of low frequency), високочастотні коливання (HF – high frequency, HF % – percent of high frequency).

Синтропічними ураженнями внутрішніх органів у хворих на ЦП, відповідно до його удосконаленої класифікації, вважалися такі: серед уражень органів системи кровообігу – артеріальна гіпотонія, ЦКМП, порушення ритму серця (синусова тахікардія, миготлива аритмія); системи кровотворення – анемії, лейкоцитоз, тромбоцитопенії та коагулопатії; системи травлення – ВРВС, ЦГП, ВРГВ; сечовидільної системи – ГРС I і II типу; ЦНС – ПЕ, кістково-суглобової системи – остеопенія, остеопороз [1, 11].

Оцінка ефективності лікування передбачала «об'єктивну», тобто оцінку дослідником вмісту МДА і КАТ в сироватці крові хворих до і після завершення курсу лікування. Після завершення курсу комплексного патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ЦП з урахуванням його тяжкості оцінено вміст МДА та КАТ, з подальшим підрахунком ІРГ та проведенням статистичного порівняння отриманих результатів.

Оцінка ефективності лікування передбачала оцінку дослідником клінічно-лабораторно 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 перевіряли на нормальність розподілу. Для порівняння вибірок із нормальним (гаусівським) розподілом застосовували t-критерій Стьюдента (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 у групі, у випадку ненормального розподілу – Me (25,0 %; 75,0 %). Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Отже, застосовані нами методологічний підхід, методи та методики, дають змогу на сучасному рівні отримати інформацію, яка забезпечить успішне розв'язання завдань, необхідних для досягнення поставленої мети.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ПЕЧІНКИ ТА СИНТРОПІЧНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

3.1 Характеристика стану печінки

Перше завдання нашого дослідження передбачало вивчення стану печінки і синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на ЦП різної тяжкості. На першому етапі, з метою комплексної оцінки стану печінки з визначенням СТУП як комплексного інтегративного показника печінковоклітинної недостатності та ПГ [1, 12], нами оцінено такі основні синдроми, як гепатодепресивний, мезенхімально-запальний, цитолізний, холестаазний, ПГ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Частота синдромів ураження власне печінки у хворих на цироз печінки та їх залежність від тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Синдроми	Хворі на ЦП; n=312		Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh						Достовірність, p		
			A; n=85		B; n=127		C; n=100		A vs B	B vs C	A vs C
	N	%	N	%	N	%	N	%			
Гепатодепресивний	206	66,03	33	38,82	82	64,57	86	86,00	<0,05	<0,01	<0,001
Мезенхімально-запальний	237	75,96	41	48,24	101	79,53	95	95,00	<0,001	<0,001	<0,001
Цитолізний	215	68,91	38	44,71	89	70,08	88	88,00	<0,01	<0,01	<0,001
Холестаазний	145	46,47	22	25,88	57	44,88	66	66,00	<0,001	<0,05	<0,001
ПГ	222	71,15	34	40,0	92	72,44	96	96,00	<0,001	<0,001	<0,001

За результатами наших досліджень виявлено, що частота гепатодепресивного синдрому достовірно ($p < 0,001$) збільшується з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, зокрема в осіб

класу С вона була більшою на 47,18 % ($p < 0,001$) та на 21,43 % ($p < 0,01$) ніж у класах В та А відповідно, а між останніми різниця становила 25,75 % ($p < 0,05$). Частота мезенхімально-запального синдрому також достовірно частіше ($p < 0,001$) збільшується з класом тяжкості С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh у хворих на ЦП, зокрема в осіб класу А вона була меншою на 31,29 % ($p < 0,001$) та на 46,76 % ($p < 0,001$) ніж у класах В та С, між якими різниця становила 15,47 % ($p < 0,001$). Частота цитолізного синдрому також достовірно ($p < 0,001$) збільшується з класом тяжкості С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh у хворих на ЦП, зокрема в осіб класу А вона була меншою на 25,37 % ($p < 0,01$) і на 43,22 % ($p < 0,001$) ніж у класах В та С, з достовірною різницею між останніми – 17,92 % ($p < 0,01$). Частота холестазного синдрому достовірно ($p < 0,001$) збільшується з класом тяжкості С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh у хворих на ЦП, зокрема в осіб класу С вона була більшою на 40,12 % ($p < 0,001$) і на 21,20 % ($p < 0,05$) ніж у класах А та В, з достовірною різницею між останніми 19,00 % ($p < 0,001$). Частота синдрому ПГ достовірно ($p < 0,001$) збільшується з класом тяжкості С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh у хворих на ЦП, зокрема в осіб класу С вона була більшою на 56,00 % ($p < 0,001$) і на 23,56 % ($p < 0,05$) ніж у класах А та В, з достовірною різницею між останніми 32,44% ($p < 0,01$).

Відповідно до проведених розрахунків СТУП I ми виявили у 40 осіб (12,82 %), II – у 107 (34,29 %), III – у 165 (52,89 %) (рис. 3.1).

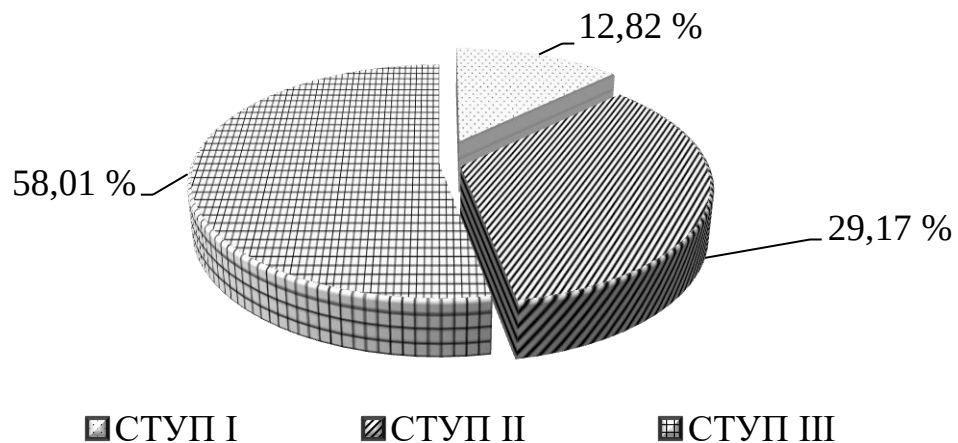


Рисунок 3.1 – Розподіл хворих на ЦП за СТУП

Результати аналізу СТУП у хворих на ЦП відповідно до критеріїв С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Розподіл хворих на цироз печінки за ступенем тяжкості ураження печінки відповідно до критеріїв С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

СТУП	Класи хворих на ЦП за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh						Достовірність, p		
	A, n=85		B, n=127		C, n=100		A vs B	A vs C	B vs C
	N	%	N	%	N	%			
I	33	38,82	7	5,51	0	0,00	<0,01	–	–
II	52	61,18	50	39,37	5	5,00	<0,01	<0,001	<0,01
III	8	9,41	62	48,82	95	95,00	<0,01	<0,001	<0,001

З'ясовано, що частота СТУП I зменшувалася з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, зокрема, в осіб класу B частота була на 33,31 % меншою, ніж у класі A, а у класі C її не було виявлено. Частота СТУП II зменшувалася з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, зокрема, в осіб класу A була на 21,81 % ($p < 0,05$) більшою, ніж у класі B та на 56,18 % більшою, ніж у класі C ($p < 0,001$) з достовірною ($p < 0,01$) різницею між останніми. Частота СТУП III збільшувалася з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, зокрема, в осіб класу C була на 85,59 % ($p < 0,001$) більшою, ніж у класі A та на 46,18 % більшою, ніж у класі B ($p < 0,001$) з достовірною ($p < 0,01$) різницею між останніми.

Отже, з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh достовірно ($p < 0,05$) збільшується частота клінічно-лабораторних синдромів, зокрема, гепатодепресивного, мезенхімально-запального, цитолізного, холестазного та синдрому ПГ, що підтверджено

комплексним підрахунком СТУП та свідчить про наростання печінковоклітинної недостатності у цієї категорії хворих.

3.2 Характеристика синтропічних уражень внутрішніх органів

На другому етапі першого завдання нашого дослідження визначали наявність нозологічної синтропії позапечінкових уражень у 312 хворих на ЦП на основі специфічних критеріїв діагнозу цих позапечінкових уражень [1, 11, 13, 14, 20, 21]. Синтропічними вважали ті ураження, частота яких достовірно ($p < 0,05$) змінювалася з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, що свідчить про спільні патогенетичні механізми (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Синтропічні ураження у хворих на цироз печінки залежно від його тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Синтро- пічні ураження	Хворі на ЦП; n=312		Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh						Достовірність, p		
			А; n=85		В; n=127		С; n=100		A vs B	B vs C	A vs C
	N	%	N	%	N	%	N	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ВРВС	289	92,63	70	80,46	118	92,91	100	100,00	<0,05	<0,01	<0,001
ЦГП	223	71,47	46	54,12	91	71,65	84	84,00	<0,05	<0,05	<0,001
ВРГВ	147	47,12	10	11,76	47	37,00	90	90,00	<0,05	<0,001	<0,05
ЦКМП	107	34,29	10	11,76	47	37,00	60	60,00	<0,05	<0,01	<0,001
Порушення ритму серця	120	38,46	12	14,11	47	40,15	61	61,00	<0,05	<0,05	<0,001
Артеріальна гіпотензія	135	43,27	14	16,47	53	41,73	69	69,00	<0,05	<0,01	<0,001
ГПС	166	53,21	26	30,59	67	52,76	73	73,00	<0,05	<0,05	<0,001
ГРС	39	12,50	0	0,00	8	6,30	31	31,00	–	<0,05	–

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ПЕ	207	66,35	38	44,71	86	67,72	83	83,00	<0,05	<0,05	<0,001
Остеопенія	86	10,58	44	51,76	38	29,92	4	4,00	<0,05	<0,05	<0,001
Остеопороз	159	50,96	13	15,29	52	40,94	94	94,00	<0,05	<0,001	<0,001
Анемія	179	57,37	29	34,12	71	55,91	78	78,00	<0,05	<0,01	<0,001
Коагулопатія	180	57,69	15	17,65	70	55,12	95	95,00	<0,01	<0,001	<0,001

Оцінивши та порівнявши значення частот синтропічних уражень внутрішніх органів у хворих різних класів тяжкості ЦП – А vs В, В vs С, А vs С виявлено, що частота ВРВС ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ відповідно), ЦГП ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,001$ відповідно), ВРГВ ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,05$ відповідно), ЦКМП ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ відповідно), порушень ритму серця ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,001$), артеріальної гіпотензії ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ відповідно), ГПС ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,001$ відповідно), ГРС (В vs С – $p < 0,05$), ПЕ ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,001$ відповідно), остеопорозу ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), анемії ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ відповідно), коагулопатії ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), достовірно збільшується, а остеопенії ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,001$ відповідно) – зменшується з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh.

Отже, з наростанням тяжкості ЦП достовірно ($p < 0,05$) збільшується частота виникнення позапечінкових синтропічних уражень внутрішніх органів, зокрема, ВРВС, ВРГВ, ЦГП, ЦКМП, артеріальної гіпотензії, порушень ритму серця, ГПС, ГРС, ПЕ, остеопорозу, анемії, коагулопатії, а остеопенії – достовірно ($p < 0,05$) зменшується, що підтверджує їх патогенетичний зв'язок.

Резюме. 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 та синдрому портальної гіпертензії, що 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 ($p < 0,05$).

Результати, подані у розділі 3, опубліковані у наукових працях [6, 7, 15, 58] та апробовані на наукових форумах [8, 9, 62]; отримано патенти на корисну модель [12-14].

РОЗДІЛ 4

СТАН РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НА РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

4.1 Стан редокс-гомеостазу

Друге завдання, яке полягало у вивченні стану редокс-гомеостазу, ендотеліальної і вегетативної функцій у хворих на різної тяжкості ЦП, ми розв'язували у три етапи. Відповідно до першого етапу, щоби вивчити стан редокс-системи, визначали вміст МДА та КАТ в сироватці крові хворих на ЦП та їх залежність від тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, результати якого представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Уміст малонового діальдегіду та каталази у крові хворих на цироз печінки залежно від класу тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Показ- ник	РЗ; n=20	Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh			Достовірність, р					
		А; n=19	В; n= 29	С; n =27	A vs B	B vs C	A vs C	A vs PЗ	B vs PЗ	C vs PЗ
МДА, мкмоль/л	2,4 ± 0,39	5,22 ± 1,94	8,37 ± 2,59	11,1 ± 3,77	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
КАТ, Од/мл	25,76 (24,66; 34,6)	26,50 (17,05; 60,8)	20,31 (8,33; 30,47)	9,51 (5,29; 12,08)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001

Виявлено, що з наростанням тяжкості ЦП вміст МДА достовірно (ANOVA F = 22,52, p < 0,001) збільшується, що підтверджено під час попарного порівняння значень МДА у хворих різних класів із використанням тесту Дж. Тьюкі з констатуванням достовірної різниці (p < 0,001) між усіма парами: в

осіб С класу вміст МДА становив $11,12 \pm 3,77$ мкмоль/л, що достовірно більше, ніж у осіб В класу ($8,37 \pm 2,59$ мкмоль/л) і осіб А класу ($5,22 \pm 1,94$ мкмоль/л) (табл. 4.1) та пояснює посилення оксидативного стресу з декомпенсуванням хвороби (рис. 4.1).

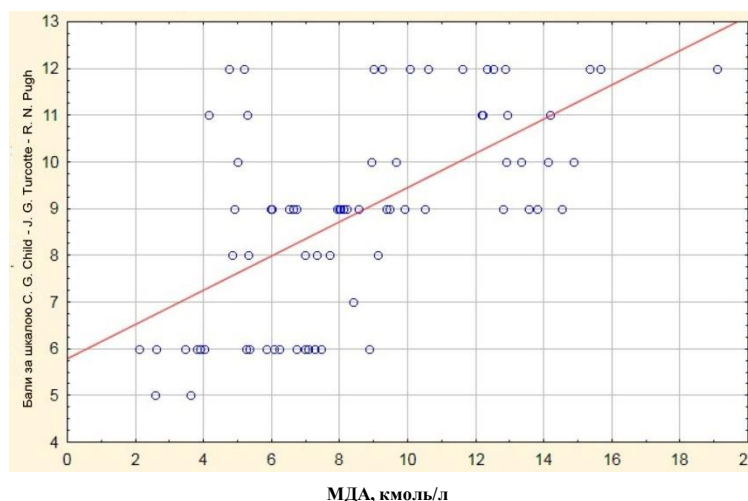


Рисунок 4.1 – Кореляційний зв'язок між вмістом МДА і класами тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

З'ясовано, що між вмістом МДА та наростанням тяжкості ЦП виявлено значний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,6$; $p < 0,001$), що підтверджує роль впливу АФК на організм хворих на ЦП.

Проведений нами аналіз з 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 $H = 19,87$; $p < 0,001$): великий вміст ферменту зафіксовано у хворих класу А за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh (26,50 [17,05; 60,82] Од/мл), менший – у хворих класу В (20,31 [8,33; 30,47] Од/мл) та С - 9,51 [5,29; 12,08] Од/мл) з достовірною ($p < 0,001$) різницею у кожній парі у відповідно до тесту О. Дж. Дана, що свідчить про послаблення антиоксидантного захисту організму.

Виявлено, що вміст КАТ у хворих на ЦП достовірно ($p < 0,001$) зменшувався з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh (рис. 4.2).

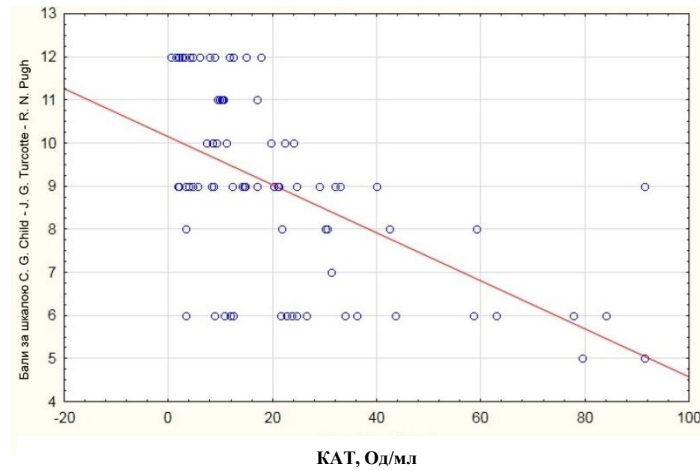


Рисунок 4.2 – Кореляційний зв'язок між вмістом КАТ і класами тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Між вмістом КАТ і наростанням тяжкості ЦП виявлено високий зворотний кореляційний зв'язок ($r = 0,6$; $p < 0,001$), що підтверджує порушення захисної функції організму від АФК.

Аналіз взаємозв'язку між вмістом МДА і КАТ показав, що зі збільшенням вмісту МДА вміст КАТ зменшується (достовірний зворотний зв'язок – $r = -0,40$; $p < 0,001$). Така тенденція спостерігається у всіх класах тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh (рис. 4.3).

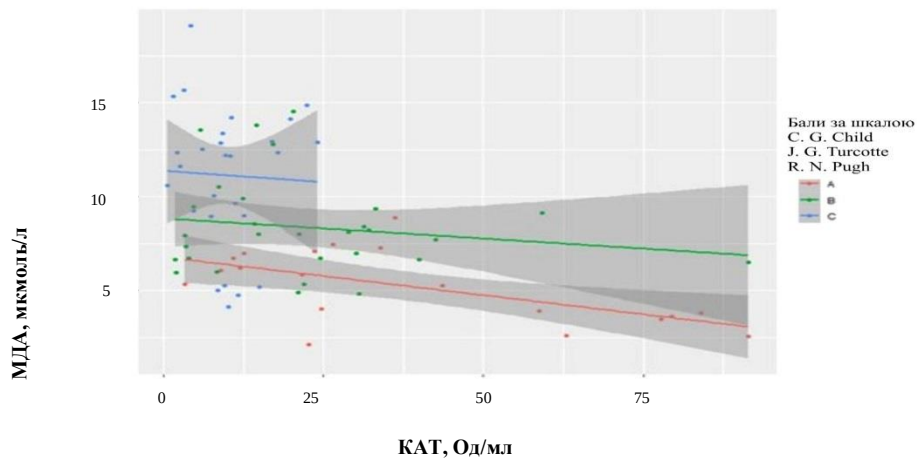


Рисунок 4.3 – Кореляційний зв'язок між вмістом МДА і КАТ у хворих на ЦП А–С класів тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Виявлено, що зі збільшенням вмісту МДА зменшується вміст КАТ, що, відповідно до проведених нами досліджень, супроводжується наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, підтверджуючи посилення впливу оксидативного стресу на організм, що, спочатку, на стадії компенсації ЦП, незначно стимулює активацію системи антиоксидантного захисту, з подальшим її поступовим пригніченням на стадіях суб- та декомпенсації, що робить організм недостатньо захищеним від шкідливого впливу АФК.

Отримані нами результати свідчать про виникнення дисбалансу у редокс-системі хворих на ЦП, що виявляється збільшенням вмісту прооксиданта МДА та зменшенням вмісту антиоксиданта КАТ з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh.

За результатами підрахунку ІРГ для виявлення порушень редокс-гомеостазу у хворих на ЦП різного ступеня тяжкості ми виокремили хворих зі зменшеним, у межах референтних показників, та збільшеним його значенням (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Індекс редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості до лікування (n; %; Me (25,0 %; 75,0 %); p)

Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh	ІРГ					
	<7,6		7,6–18,1		>18,1	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
A; n=19	11	57,9	3	15,8	5	26,3
Me (25,0 %; 75,0 %)	3,3 (1,7; 3,9)		10,7 (9,5; 12,9)		22,4 (22,1; 24,0)	
B; n=29	28	96,6	1	3,4	0	0
Me (25,0 %; 75,0 %)	1,8 (0,8; 3,9)		14		–	
C; n=27	27	100	0	0	0	0
Me (25,0 %; 75,0 %)	0,8 (0,5; 1,5)		–		–	
Всього (n=75)	66	88	4	5,3	5	6,7

Продовження табл. 4.2

Me (25,0 %; 75,0 %)		1,4 (0,7; 3,5)	12,4 (10,1;14,3)	22,4 (22,1; 24,0)
Достовірність (%), p	A vs B	$p < 0,05$	$p > 0,05$	—
	B vs C	$p > 0,05$	—	—
	A vs C	$p < 0,01$	—	—
Достовірність (Me (25,0 %; 75,0 %), p	A vs B	$p > 0,05$	$p > 0,05$	—
	B vs C	$p < 0,001$	—	—
	A vs C	$p < 0,001$	—	—

З'ясовано, що ІРГ з меншим від референтних показників значенням був у 66 хворих на ЦП (88,0 % усіх 75 хворих, залучених у дослідження), становлячи 1,4 (0,7; 3,5), а з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh – у 11 з 19 (57,9 %) хворих класу А (3,3 (1,7; 3,9)), у 28 з 29 (96,6 %) класу В (1,8 (0,8; 3,9)), у 27 з 27 (100,0 %) хворих класу С (0,8 (0,5; 1,5)), з достовірною різницею між частотами у класах А і В ($p < 0,05$) та А і С ($p < 0,01$), а також між перцентильними значеннями у класах В і С та А і С ($p < 0,001$; $p < 0,001$), тобто частота випадків наявності ІРГ з меншим від референтних показників значенням збільшується, а його абсолютне значення зменшується паралельно збільшенню тяжкості ЦП.

ІРГ у межах референтних значень виявлено лише у 4 хворих на ЦП (5,3 % від усіх 75 хворих, залучених у дослідження), становлячи 12,4 (10,1; 14,3), а з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh – у 3 (15,8 %) з 19 хворих класу А (10,7 (9,5; 12,9)), в 1 (3,4 %) з 29 класу В (14,0), і в жодного – з класу С, тобто частота випадків наявності ІРГ у межах референтних значень має тенденцію до зменшення з наростанням тяжкості ЦП.

ІРГ з більшим від референтних показників значенням був лише у 5 хворих на ЦП класу А (6,7 % від усіх 75 хворих, залучених у дослідження та 26,3 % від усіх 19 хворих цього класу), становлячи 22,4 (22,1; 24,0), що може свідчити про субклінічне порушення редокс-гомеостазу з посиленою активацією антиоксидантної системи у них.

Отримані результати свідчать про те, що у більшості хворих на ЦП (71 особа, що становить 94,7 % усіх, залучених у дослідження) є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують хворі (66 осіб, що становить 88,0 % усіх 75 хворих, залучених у дослідження) з ознаками переваги у системі прооксидантів і послаблення активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення ІРГ зменшується з наростанням тяжкості ЦП.

Отже, порушення редокс-балансу у хворих на ЦП, що виявляється збільшенням вмісту МДА та зменшенням КАТ з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, поряд з проведеним аналізом підрахунку ІРГ, дозволяє стверджувати про виникнення оксидативного стресу у такої категорії хворих, який посилюється з декомпенсуванням недуги.

4.2 Оцінка ендотеліальної функції

Відповідно до другого етапу другого завдання, проведено оцінку ендотеліальної функції залежно від тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh.

За результатами визначення вмісту ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій (цГМФ, Е-1, реніну, альдостерону, мозкового НУП) у сироватці крові хворих на ЦП та з'ясування їх залежності від його класу тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh виявлено достовірне збільшення вмісту цГМФ, Е-1, реніну, альдостерону, мозкового НУП (табл. 4.3), що свідчить про дисбаланс у системі вазоконстрикторів-вазодилататорів у хворих на ЦП з позапечінковими синтропічними коморбідними ураженнями внутрішніх органів та, як наслідок – порушення функціонування ендотелію.

Таблиця 4.3 – Уміст ендотеліязалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих на цироз печінки залежно від класу тяжкості цирозу печінки за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Показник	P3; n=20 M ± σ/ Me (25,0 %; 75,0 %)	Хворі на ЦП	Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh			Достовірність, p			
			A; M ± σ/ Me (25,0 %; 75,0 %)	B; M ± σ/ Me (25,0 %; 75,0 %)	C; M ± σ/ Me (25,0 %; 75,0 %)	A vs B	B vs C	A vs C	ДГ vs P3
цГМФ, нмоль/мл (n=58)	27,20 ± 9,64	70,64 ± 18,36	61,46 ± 16,11	72,89 ± 14,05	74,59 ± 18,31	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Е-1, пг/мл (n=61)	2,63 (1,98; 3,28)	0,20 (0,07; 14,80)	0,09 (0,06; 0,25)	0,20 (0,07; 4,39)	0,70 (0,09; 25,00)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ренін, нг/мл (n=80)	21,35 (2,80; 39,90)	94,79 (34,23; 227,90)	23,86 (11,92; 48,94)	97,74 (44,35; 197,20)	178,99 (90,8; 539,57)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,001
Альдосте- рон, нг/мл (n=80)	29,01 (13,01; 45,0)	265,74 (156,04; 643,77)	120,99 (71,18; 178,75)	223,23 (170,72; 442,79)	636,59 (331,59; 850,54)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
НУП, пг/мл (n=80)	109,0 (93,0; 125,0)	416,91 (169,62; 854,58)	118,15 (72,58; 315,79)	394,91 (208,51; 553,29)	874,51 (459,37; 1557,50)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Зокрема, за результатами дослідження, між умістом цГМФ та наростанням тяжкості ЦП виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,3$; $p < 0,01$) (рис. 4.4).

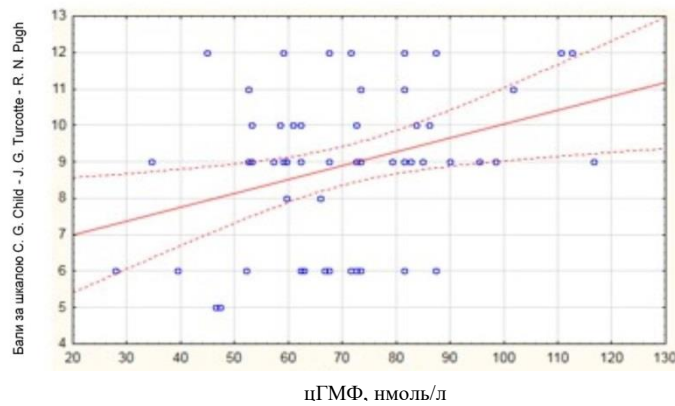


Рисунок 4.4 – Кореляційний зв'язок між вмістом цГМФ і класами тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Із декомпенсуванням ЦП вміст цГМФ достовірно ($p < 0,01$) зростає, що свідчить про збільшення вмісту потужного вазодилататора NO у цієї категорії хворих із наростанням його тяжкості.

Відповідно до результатів дослідження, вміст цГМФ у хворих на ЦП становив $70,64 \pm 18,36$ нмоль/мл, що достовірно ($p < 0,001$) більше за РЗ ($27,20 \pm 9,64$ нмоль/мл) (табл. 4.3).

Аналіз отриманих результатів показав, що вміст цГМФ, як маркера кількості NO у хворих на ЦП достовірно (p ANOVA $< 0,05$) збільшується з декомпенсуванням хвороби, що підтверджено попарним порівнянням значень у хворих різних класів із використанням тесту (пост-хок) Дж. Тьюкі: у осіб класу тяжкості С – $74,59 \pm 18,31$ нмоль/мл, що більше, ніж у осіб класу В ($72,89 \pm 14,05$ нмоль/мл; $p < 0,05$) і достовірно більше, ніж у осіб класу А ($61,46 \pm 16,11$ нмоль/мл; $p < 0,05$), зі значимою різницею між ними ($p < 0,05$) (рис. 4.5), та свідчить про посилення вазодилатативного впливу NO з наростанням тяжкості хвороби, а, отже, і посилення ендотеліальної дисфункції у цієї категорії хворих.

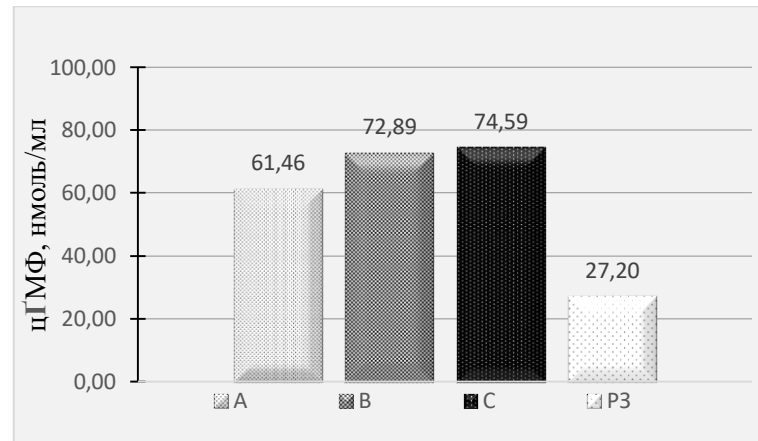


Рисунок 4.5 – Уміст цГМФ у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh порівняно з P3

Такий же ефект на судини чинять інші речовини, такі як Е-1, ренін, альдостерон, мозковий НУП [148, 263]. Е-1 вважають потужним вазоконстриктором, що синтезується ендотеліальними клітинами, посилена стимуляція за допомогою АФК яких відбувається у хворих на ЦП [202], та локальним паракринним і аутокринним регулятором судинного тонусу. За результатами дослідження, між вмістом Е-1 і наростанням тяжкості ЦП існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,3$; $p < 0,01$) (рис. 4.6).

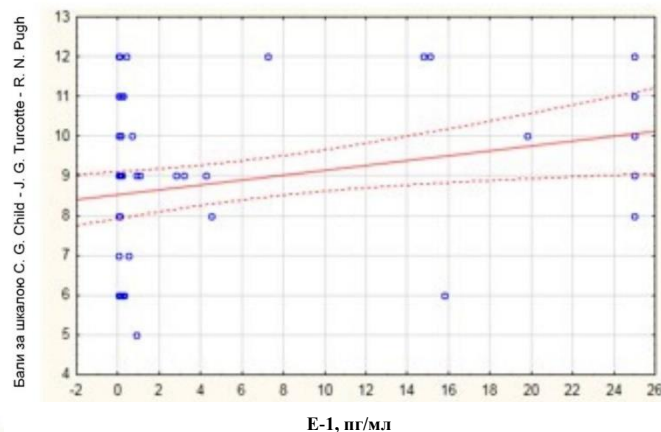


Рисунок 4.6 – Кореляційний зв'язок між вмістом Е-1 і класами тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

У хворих на ЦП виявлено достовірно більший вміст Е-1 (0,20 (0,07; 14,80) пг/мл) порівняно з нормальними показниками – 2,63 (1,98; 3,28) пг/мл ($p < 0,05$). Аналіз із застосуванням перцентильних значень (табл. 4.3) вказує на

те, що вміст E-1 у хворих на ЦП достовірно ($p < 0,05$) збільшувався з його декомпенсацією (за результатами одностороннього дисперсійного аналізу з оцінкою критерію В. Краскела – В. А. Уолліса) з подальшим проведенням попарного тесту О. Дж. Дана: у хворих на ЦП класу А вміст E-1 становив 0,09 (0,06; 0,25) пг/мл, що достовірно менше, ніж у хворих класу В (0,20 (0,07; 4,39) пг/мл; $p < 0,05$) і класу С (0,70 (0,09; 25,00) пг/мл; $p < 0,05$), із достовірною різницею між останніми значеннями ($p < 0,05$) (рис. 4.7).

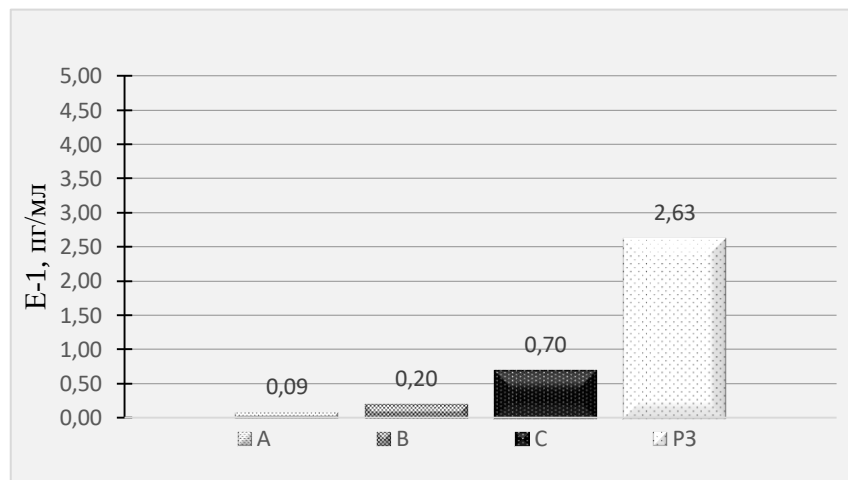


Рисунок 4.7 – Уміст E-1 у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh порівняно з P3

Відомо, що у хворих на ЦП спостерігається гіперактивність РААС з утворенням надмірної кількості реніну [226, 266], що зумовлено виникненням гіпоперфузії нирок унаслідок неадекватної периферійної вазодилатації, а отже, і гіпотонії, гіпоперфузії нирок, підвищеної активності СНС, що призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції, ремоделювання і запального процесу в судинах [204, 259]. Вивчення стану РААС показало, що між умістом реніну й альдостерону та наростанням тяжкості ЦП виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,4$; $p < 0,001$) і високий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,5$; $p < 0,001$) відповідно (рис. 4.8, 4.9). Виявлене достовірне ($p < 0,001$) зростання вмісту реніну й альдостерону у хворих на ЦП з його

декомпенсуванням за відсутності їх вазоконстрикторних впливів через втрату до них чутливості рецепторів судин є важливим маркером судинної дисфункції.

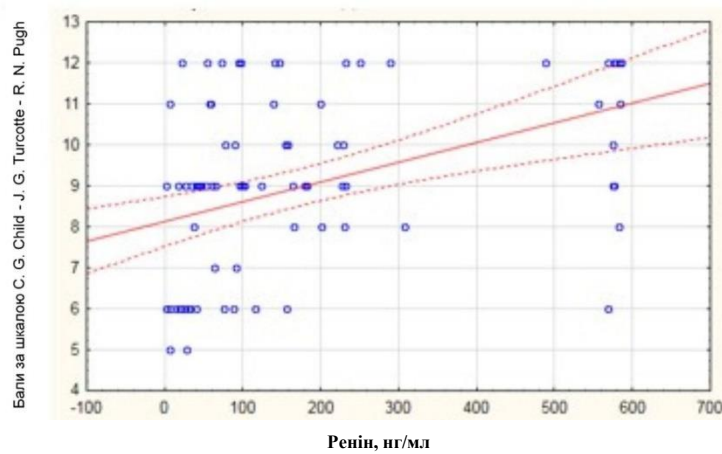


Рисунок 4.8 – Кореляційний зв'язок між умістом реніну і класами тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

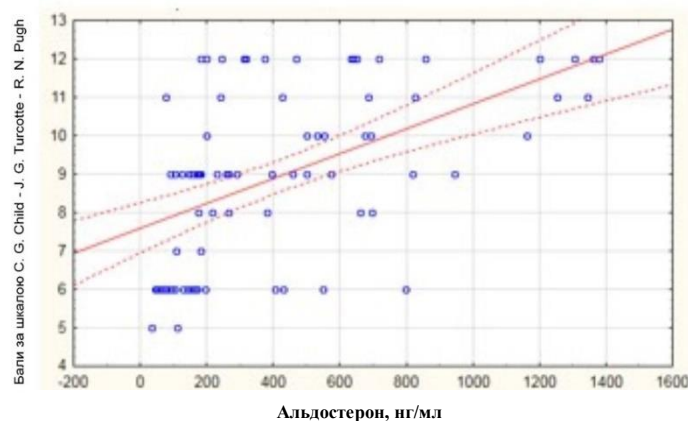


Рисунок 4.9 – Кореляційний зв'язок між умістом альдостерону і класами тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Проаналізувавши отримані результати з використанням перцентильних значень, можна констатувати, що вміст реніну у хворих на ЦП (94,79 (34,23; 227,90) нг/мл) достовірно ($p < 0,001$) більший, ніж РЗ (21,35 (2,80; 39,90) нг/мл) (табл. 4.3). У хворих на ЦП класу тяжкості С, за критеріями С. G. Child- J. G. Turcotte-R. N. Pugh, вміст реніну становив 178,99 (90,8; 539,57) нг/мл, що, відповідно до перцентильного розподілу, менше у осіб класу В (97,74 (44,35; 197,20) нг/мл) і класу А (23,86 (11,92; 48,94) нг/мл), із підтвердженою

статистично достовірністю між показниками під час попарного порівняння у групах А і В ($p < 0,05$), А і С ($p < 0,05$) і тенденцією до достовірності між показниками у групах В і С ($p > 0,05$) (табл. 4.3, рис. 4.10).

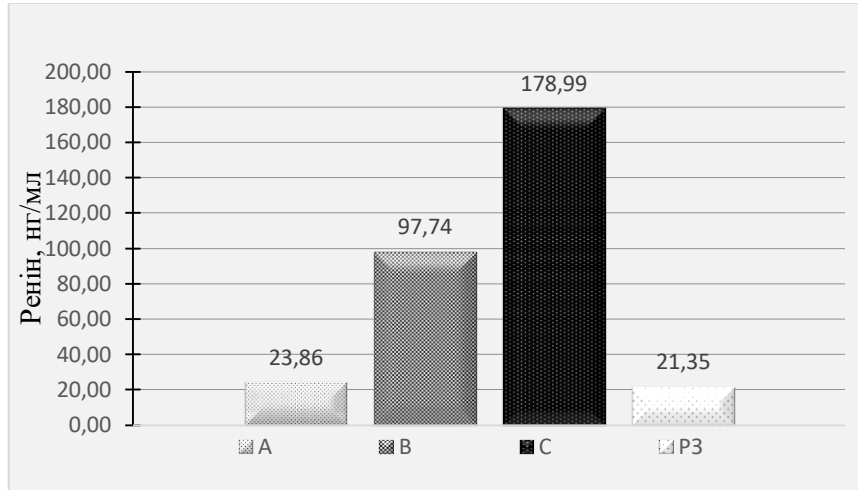


Рисунок 4.10 – Уміст реніну у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh порівняно з РЗ

Вивчення стану РААС з використанням перцентильного аналізу також показало, що вміст альдостерону значно більший (265,74 (156,04; 643,77) нг/мл) ніж нормальні показники (29,01 (13,0; 45,0); $p < 0,001$) (табл. 4.2.1). Уміст альдостерону у хворих на ЦП класу С становив 636,59 (331,59; 850,54) нг/мл, відповідно до перцентильного розподілу, що, із проведенням попарного порівняння, достовірно більше, ніж у хворих на ЦП класу А (120,99 (71,18; 178,75); $p < 0,001$) і класу В (223,23 (170,72; 442,79); $p < 0,001$), із достовірною різницею між двома останніми показниками ($p < 0,001$) (табл. 4.3, рис. 4.11), і свідчить про розширення периферійних судин і депонування великої кількості крові в органах черевної порожнини, а отже, зниження ефективного об'єму циркулюючої крові.

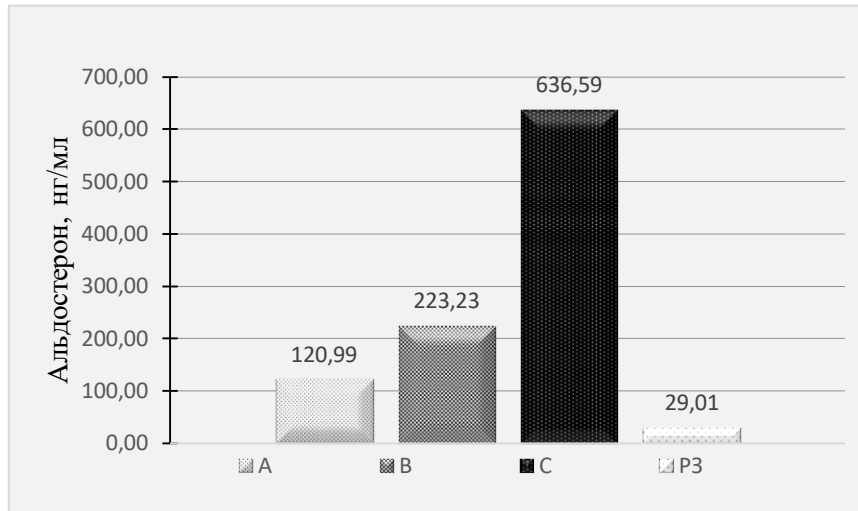


Рисунок 4.11 Уміст альдостерону у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh порівняно з РЗ

Відомо, що вплив утвореного цГМФ частково урівноважується мозковим НУП В-типу, хоча й він володіє незначними вазодилататорними властивостями [140]. Між умістом мозкового НУП і класом тяжкості ЦП виявлено високий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,5$; $p < 0,001$) (рис. 4.12).

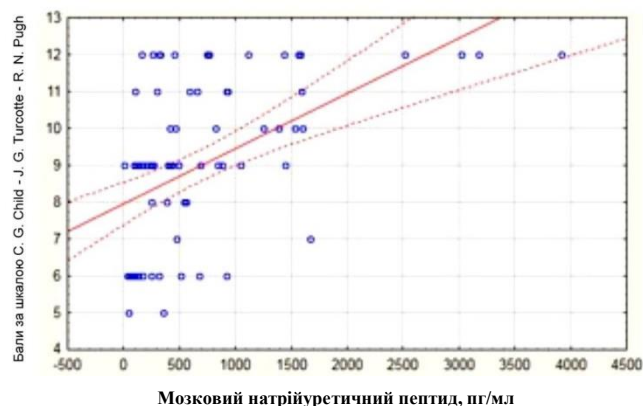


Рисунок 4.12 – Кореляційний зв'язок між умістом мозкового НУП та класами тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

З'ясовано, що з декомпенсуванням ЦП кількість мозкового НУП достовірно ($p < 0,001$) збільшується. Зокрема, його вміст у хворих на ЦП значно перевищував (416,91 (169,62; 854,58) пг/мл) РЗ (109,0 (93,0; 125,0) пг/мл; $p < 0,001$) (табл. 4.3), наслідком чого є різка вазодилатація судин через його дію на

рецептори, що містяться у їх м'язовому шарі. Посилення ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП зі збільшенням вмісту НУП ($p < 0,001$) підтверджене під час попарного порівняння показників класів А, В, С. Його значення у хворих на ЦП класу тяжкості А становило 118,15 (72,58; 315,79) пг/мл, класу В – 394,91 (208,51; 553,29) пг/мл і класу С – 874,51 (459,37; 1557,50) пг/мл, зі статистичною різницею між показниками у всіх парах груп ($p < 0,001$) (табл. 4.3, рис. 4.13).

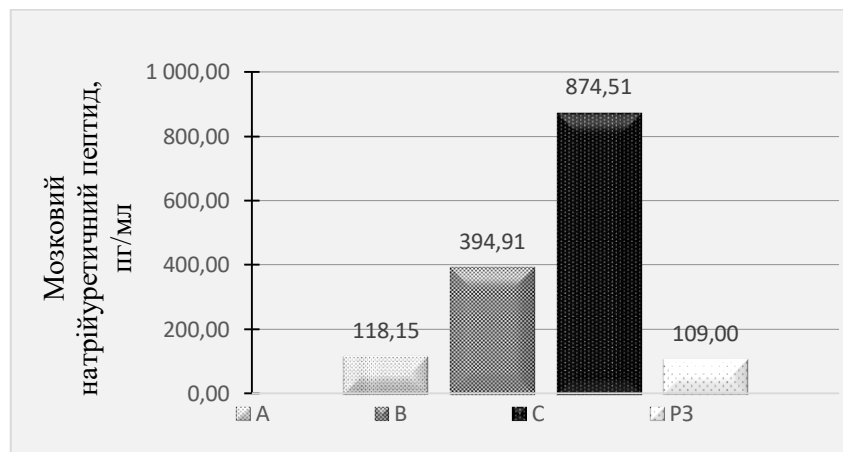


Рисунок 4.13 – Уміст мозкового НУП у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh порівняно з P3

Збільшення вмісту мозкового НУП із декомпенсуванням ЦП та подальшою вазодилатацією судин унаслідок безпосередньої дії на їх м'язовий шар, що є альтернативним щодо NO механізмом, супроводжується пригніченням ангіотензин 2-опосередкованого синтезу Е-1 і перебуває у контррегулювальній взаємодії з норадреналіном. Відомо, що й збільшення вмісту Е-1 призводить до елевації плазмового пулу мозкового НУП через активацію його гуанілатциклазного механізму елімінації.

Отже, у хворих на ЦП з його декомпенсуванням збільшується вміст МДА, тоді як уміст антиоксидантного ферменту КАТ зменшується, підтверджуючи порушення редокс-гомеостазу, що призводить до порушення функціонування ендотеліоцитів, як клітин, що є одними з найбільш чутливих до дії АФК. Як наслідок, виникає NO-залежна вазодилатація, посилюється утворення Е-1 і

активація РААС, ефект якої є незначним, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до впливу ендогенних вазоконстрикторів, збільшується вміст НУП, який є фізіологічним антагоністом ангіотензину 2, маючи вазодилатаційний вплив унаслідок інгібування секреції реніну й альдостерону, а також безпосередній вплив на гладеньком'язові клітини судинної стінки.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що зміни в печінці хворих на ЦП суттєво впливають на стан ендотелію, зумовлюючи порушення обміну вазоактивних гуморально-метаболических речовин, зокрема, NO, ендотелінів, мозкового НУП, складових РААС в сироватці крові, що стає причиною виникнення ендотеліальної дисфункції.

4.3 Характеристика стану вегетативної нервової системи

Відповідно до третього етапу другого завдання ми вивчали стан ВНС за допомогою реєстрації ВСР до і після навантаження. Значення часових показників ВСР до навантаження відображено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Значення показників часового аналізу варіабельності серцевого ритму під час запису до навантаження у хворих на цироз печінки відповідно до критеріїв C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Показник ВСР	Хворі на ЦП	Класи тяжкості ЦП за критеріями C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh			Достовірність, p		
		A (n=19)	B (n=29)	C (n=27)	AB	BC	AC
1	2	3	4	5	6	7	8
ЧСС	72,48 ± 10,02	72,05 ± 11,64	77,75 ± 11,64	91,54 ± 11,68	>0,05	<0,001	<0,001
RRNN, мс	771,67 ± 148,32	865,11± 147,24	803,32 ± 140,76	669,31 ± 87,70	>0,05	<0,001	<0,001
SDNN, мс	20,00 (10,00; 30,00)	31,00 (28,50; 36,50)	21,00 (16,00; 26,25)	9,00 (8,00; 11,00)	<0,001	<0,001	<0,001

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8
RMSSD, мс	9,00 (5,00; 19,00)	21,00 (13,50; 26,50)	11,00 (8,00; 19,25)	4,50 (3,25; 6,00)	<0,001	<0,001	<0,001
pNN 50 %, %	1,87 (0,53; 4,46)	3,74 (1,49; 6,65)	1,36 (0,47; 3,46)	0,21 (0,21; 0,21)	<0,001	<0,001	<0,001
CV, %	2,57 ± 1,13	3,73 ± 0,91	2,75 ± 0,76	0,52 ± 1,53	<0,001	<0,001	<0,001

Значення часових показників ВСР після навантаження в ортостатичній пробі наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Значення показників часового аналізу варіабельності серцевого ритму під час запису після навантаження у хворих на цироз печінки відповідно до критеріїв C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Показник ВСР	Хворі на ЦП	Класи тяжкості ЦП за критеріями C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh			Достовірність, р		
		A (n=19)	B (n=29)	C (n=27)	AB	BC	AC
ЧСС	93,23 ± 11,06	91,44 ± 17,46	90,93 ±15,48	102,42 ±14,38	>0,05	<0,01	<0,05
RRNN, мс	650,05 ± 122,68	678,74 ± 136,95	678,50 ± 125,24	598,46 ± 92,76	>0,05	<0,05	>0,05
SDNN, мс	18,00 (13,00; 30,00)	30,00 (17,00; 35,00)	21,00 (16,75; 27,25)	12,00 (9,25; 16,50)	>0,05	<0,001	<0,001
RMSSD, мс	6,00 (3,00; 10,00)	9,00 (6,50; 19,00)	6,00 (4,00; 11,25)	3,00 (3,00; 5,50)	>0,05	<0,001	<0,001
pNN 50 %, %	1,73 (0,65; 2,93)	1,57 (0,55; 2,76)	2,26 (0,63; 2,93)	1,22 (0,98; 10,61)	<0,01	>0,05	<0,01
CV, %	2,97 (2,16; 3,97)	3,99 (3,02; 5,09)	3,17 (2,79; 4,02)	2,03 (1,56; 2,53)	>0,05	<0,001	<0,001

За результатами аналізу ЧСС, яка, як відомо, є найбільш варіабельним показником і безпосередньо залежить від активності відділів ВНС, виявлено, що до навантаження ЧСС у хворих класу С була $91,54 \pm 11,68$ уд./хв, що достовірно більше, ніж у хворих класу А ($72,05 \pm 11,64$ уд./хв; $p < 0,001$) і класу В ($77,75 \pm 11,64$ уд./хв; $p < 0,001$); після навантаження ЧСС у хворих класу С була $91,44 \pm 17,46$ уд./хв, що достовірно більше, ніж в осіб класу А ($90,93 \pm 15,48$ уд./хв; $p < 0,01$) і класу В ($102,42 \pm 14,38$ уд./хв; $p < 0,05$), підтверджуючи порушення вегетативної функції у хворих на ЦП.

Для оцінювання симпатичного, парасимпатичного та нейрогуморального рівнів регуляції у вегетативному гомеостазі загалом рекомендовано показники RRNN та SDNN. Під час нашого дослідження виявлено достовірне зниження цих показників із наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, що свідчить про гіпертонус СНС. Показник RRNN у хворих класу А до навантаження був $865,11 \pm 147,24$ мс, що більше, ніж у хворих класу В ($803,32 \pm 140,76$ мс) ($p > 0,05$) та достовірно ($p < 0,001$) більше, ніж у хворих класу С ($669,31 \pm 87,70$ мс) з достовірною різницею між останніми ($p < 0,001$), а після навантаження – $678,74 \pm 136,95$ мс в осіб класу А, $678,50 \pm 125,24$ мс в осіб класу В та $598,46 \pm 92,76$ мс – в осіб класу С з достовірною різницею між останніми ($p < 0,05$).

Показник SDNN у хворих класу А до навантаження був $31,00$ ($28,50$; $36,50$) мс, що достовірно більше, ніж у хворих класу В ($21,00$ ($16,00$; $26,25$) мс) ($p < 0,001$) і класу С ($9,00$ ($8,00$; $11,00$) мс) з достовірною різницею між останніми ($p < 0,001$), а після навантаження – $30,00$ ($17,00$; $35,00$) мс – в осіб класу А, $21,00$ ($16,75$; $27,25$) мс – в осіб класу В, та $12,00$ ($9,25$; $16,50$) мс – в осіб класу С з достовірною різницею між показниками осіб класів А та С та В і С ($p < 0,001$).

Згідно зі стандартами Робочої групи Європейського товариства кардіології і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології для характеристики стану ПСНС рекомендовано також показник RMSSD [34]. Підтвердженням цього є достовірне зменшення RMSSD

зі зростанням тяжкості патологічного процесу у печінці – порушення вегетативного балансу зі зменшенням активності ПНС. Показник RMSSD у хворих класу А до навантаження був 21,00 (13,50; 26,50) мс, що достовірно більше, ніж у хворих класу В (11,00 (8,00; 19,25) мс) ($p < 0,001$) та класу С (4,50 (3,25; 6,00) мс) ($p < 0,001$) з достовірною різницею між останніми ($p < 0,001$), а після навантаження – 9,00 (6,50; 19,00) мс – в осіб класу А, 6,00 (4,00; 11,25) мс – в осіб класу В, 3,00 (3,00; 5,50) мс – в осіб класу С з достовірною різницею між показниками осіб класів А і С та В і С ($p < 0,001$).

Показник $pNN50,0\%$, як такий, що відображає відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50,0 мс, і визначається впливом переважно ПНС, достовірно зменшувався з наростанням тяжкості патологічного процесу, що свідчить про порушення вегетативного балансу зі зменшенням активності ПНС. Показник $pNN50,0\%$ у хворих класу А до навантаження був 3,74 (1,49; 6,65) %, що достовірно більше, ніж у хворих класу В (1,36 (0,47; 3,46) %) ($p < 0,001$) і класу С (0,21 (0,21; 0,21) %) ($p < 0,001$) з достовірною різницею між останніми ($p < 0,001$), а після навантаження – 1,57 (0,55; 2,76) % – в осіб класу А, 2,26 (0,63; 2,93) % – в осіб класу В, 1,22 (0,98; 10,61) % – в осіб класу С з достовірною різницею між показниками осіб з класів А і В та А і С ($p < 0,01$).

Коефіцієнт варіації (CV %), як середнє квадратичне відхилення динамічного ряду, є одним із основних показників ВСР, що оцінює баланс між симпатичними, парасимпатичними та нейрогуморальними впливами на організм [26]. Результати дослідження показали, що коефіцієнт варіації з наростанням тяжкості ЦП значно зменшується, що є ознакою переходу організму на найнижчий – місцевий рівень регуляції. Значення показника CV %, за яким оцінювали баланс між симпатичним, парасимпатичним і нейрогуморальним впливом на організм, у групах ЦП за тяжкістю до навантаження було меншим у хворих класу С ($0,52 \pm 1,53\%$), ніж класу А ($3,73 \pm 0,91\%$) і класу В ($2,75 \pm 0,76\%$) з достовірною ($p < 0,001$) різницею між усіма парами. Показник CV % після навантаження у хворих класу А становив 3,99

(3,02; 5,09) %, класу В – 3,17 (2,79; 4,02) %, класу С – 2,03 (1,56; 2,53) % з достовірною різницею між показниками осіб класів А і С та В і С ($p < 0,001$).

Отже, під час реєстрації ВСР показники часового аналізу (RRNN, SDNN, RMSSD pNN50 %, CV %) достовірно знижувалися, а ЧСС збільшувалася з наростанням тяжкості ЦП. Це свідчить про вегетативний дисбаланс із перевагою активності СНС та переходом на найнижчий рівень регуляції, що є однією з причин порушення тону судин у хворих цієї категорії.

Оцінювання спектральних показників ВСР дало змогу виявити періодичні складові в коливаннях серцевого ритму й визначити кількісний внесок кожного відділу ВНС у його динаміку, характеризуючи структуру спектра в діапазоні визначених частот, що взаємовиключаються, тобто вважаються більш адекватними для оцінювання тону СНС і ПСНС за короткий інтервал часу, ніж показники часового аналізу, та визначають переважаючий рівень регуляції організму. Значення показників спектрального аналізу ВСР до навантаження згідно з критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh наведені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 – Значення показників спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму під час запису до навантаження у хворих на цироз печінки у відповідності до критеріїв С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Показник ВСР	Хворі на ЦП	Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh			Достовірність, р		
		А (n=19)	В (n=29)	С (n=27)	АВ	ВС	АС
1	2	3	4	5	6	7	8
TP, мс ² /Гц	528,00 (151,00; 870,00)	977,00 (829,00; 1399,00)	585,00 (394,25; 794,25)	106,50 (85,98; 170,50)	<0,001	<0,001	<0,001
HF, мс ²	43,90 (9,82; 181,00)	185,00 (99,55; 262,50)	77,25 (30,68; 162,25)	5,62 (4,19; 13,30)	>0,05	<0,001	<0,001

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8
LF, мс ²	115,00 (30,00; 211,00)	308,00 (158,00; 457,50)	155,50 (79,03; 202,00)	22,95 (10,33; 34,70)	<0,001	<0,001	<0,001
VLF, мс ²	313,70(1 06,00; 407,00)	528,00 (353,50; 815,50)	334,00 (401,75; 3,46)	80,20 (61,00; 126,13)	<0,001	<0,001	<0,001
LF/HF	2,10 (1,14; 3,51)	2,10 (1,46; 2,64)	1,71 (0,99; 3,34)	2,45 (1,81; 4,54)	>0,05	>0,05	>0,05
%VLF	61,66 ± 16,04	52,94 ± 13,15	57,62 ± 16,95	72,38 ± 10,54	>0,05	<0,001	<0,001
% LF	23,90 ± 10,10	30,36 ± 10,55	24,53 ± 9,22	18,50 ± 7,69	>0,05	<0,001	<0,001
% HF	10,40 (6,68; 22,00)	15,80 (10,75; 22,00)	12,60 (7,69; 24,20)	7,94 (4,28; 10,66)	>0,05	<0,01	<0,01

Значення показників спектрального аналізу ВСР після навантаження у відповідності до критеріїв С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh відображені у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7 – Значення показників спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму під час запису після навантаження у хворих на цироз печінки у відповідності до критеріїв С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Показник ВСР	Хворі на ЦП	Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh			Достовірність, p		
		A (n=19)	B (n=29)	C (n=27)	AB	BC	AC
1	2	3	4	5	6	7	8
TP, мс ² /Гц	347,00 (211,00; 805,00)	806,00 (357,65; 1094,00)	358,00 (253,25; 824,50)	157,00 (65,80; 326,00)	<0,001	<0,001	<0,001
HF, мс ²	17,20 (5,24; 40,60)	27,30 (19,05; 71,30)	15,20 (8,14; 58,53)	4,85 (2,33; 22,38)	>0,05	<0,001	<0,001

Продовження табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8
LF, мс ²	68,10 (23,30; 155,00)	138,00 (102,00; 386,00)	62,15 (46,05; 193,00)	19,75 (12,43; 61,78)	<0,001	<0,001	<0,001
VLF, мс ²	250,30 (154,00; 423,00)	423,00 (224,65; 719,50)	285,50 (206,00; 528,25)	134,50 (53,08; 257,75)	>0,05	<0,001	<0,001
LF/HF	3,91 (2,46; 7,27)	4,97 (2,90; 7,60)	4,98 (2,86; 7,01)	3,00 (1,38; 7,14)	>0,05	>0,05	>0,05
% VLF	70,96 ± 14,83	63,41 ± 15,70	72,16 ± 13,11	75,19 ± 14,37	>0,05	>0,05	<0,01
% LF	21,98 ± 11,61	29,16 ± 11,61	21,51 ± 10,54	17,25 ± 10,42	>0,05	>0,05	<0,01
% HF	4,90 (2,62; 7,75)	6,66 (2,98; 8,21)	5,25 (2,40; 7,22)	4,08 (2,65; 8,19)	>0,05	>0,05	>0,05

Показник TP, як показник загальної спектральної потужності, що відображає сумарну активність вегетативного впливу на серцевий ритм, до навантаження був достовірно ($p < 0,001$) більшим у хворих на ЦП класу тяжкості А (977,00 (829,00; 1399,00) мс²/Гц), ніж класу В (585,00 (394,25; 794,25) мс²/Гц) та класу С (106,50 (85,98; 170,50) мс²/Гц) з достовірною різницею між останніми, що підтверджено і значеннями показника після навантаження – у хворих класу А – 806,00 (357,65; 1094,00), класу В – 358,00 (253,25; 824,50), класу С – 157,00 (65,80; 326,00) з достовірною ($p < 0,001$) різницею у кожній з пар. Достовірне зменшення значень з декомпенсуванням хвороби свідчить про посилення впливу СНС на тонус судин, проте не відображає структуру рівнів регуляції організму.

Для цього здійснено більш детальну оцінку показників структури спектральної потужності. VLF, як показник дуже низькочастотних коливань, що показує діапазон коливання ЧСС, зумовлений гуморальними чинником, і стосується процесів терморегуляції, достовірно зменшувався з

декомпенсуванням хвороби, будучи до навантаження достовірно ($p < 0,001$) меншим у хворих класу С (80,20 (61,00; 126,13) мс^2), ніж класу А (528,00 (353,50; 815,50) мс^2) і класу В (334,00 (401,75; 3,46) мс^2) з достовірною ($p < 0,001$), що підтверджено і після навантаження – VLF у хворих на ЦП класу С (134,50 (53,08; 257,75) мс^2) був достовірно меншим ($p < 0,001$), ніж у хворих класу А (423,00 (224,65; 719,50) мс^2) чи класу В (285,50 (206,00; 528,25) мс^2).

Вивчення впливу нейрогуморальних чинників на організм у відсотковому відношенні (VLF %) показало, що показник VLF % поступово збільшувався від класу А до класу С як до навантаження ($52,94 \pm 13,15$; $57,62 \pm 16,95$; $72,38 \pm 10,54$ відповідно) з достовірною ($p < 0,001$) різницею між значеннями у парах класів В–С та А–С, так і після навантаження ($63,41 \pm 15,70$; $72,16 \pm 13,11$; $75,19 \pm 14,37$ відповідно) з достовірною різницею між значеннями у класах А і С, що свідчить про зменшення ролі центральних механізмів ВНС з переходом на найнижчий – гуморально-метаболічний рівень регуляції організму, коли судини починають реагувати на вплив місцевих вазоконстрикторів і вазодилататорів, які синтезуються ендотелієм.

Показник LF, як показник низькочастотних коливань, потужність якого залежить від активності механізму підтримання барорефлексу та впливу СНС, що переважає, до навантаження був достовірно ($p < 0,001$) меншим у хворих на ЦП класу С (22,95 (10,33; 34,70) мс^2), ніж класу А (308,00 (158,00; 457,50) мс^2) і класу В (155,50 (79,03; 202,00) мс^2) з достовірною ($p < 0,001$) різницею між останніми, що підтверджено і після навантаження (138,00 (102,00; 386,00) мс^2 у хворих класу А, 62,15 (46,05; 193,00) мс^2 – В, 19,75 (12,43; 61,78) мс^2 – С) достовірним ($p < 0,001$) зменшенням значень із декомпенсуванням хвороби.

Оцінюючи детальніше величину низькочастотних коливань у структурі загального спектра (LF %), ми визначили, що вона до навантаження була достовірно ($p < 0,001$) меншою у хворих на ЦП класу С ($18,50 \pm 7,69$), ніж класу А ($30,36 \pm 10,55$) і класу В ($24,53 \pm 9,22$) з різницею між класами В і С та А і С, а після навантаження у класі А становила $29,16 \pm 11,61$; класі В – $21,51 \pm 10,54$;

класі С – $17,25 \pm 10,42$ з достовірною ($p < 0,01$) різницею між значеннями у хворих класів А та С. Отримані результати підтверджують, що в загальному вегетативному тонусі зі зростанням тяжкості ЦП переважають гуморально-метаболичні впливи.

Показник HF, як показник високочастотних коливань, асоційованих із фазами дихання й активністю парасимпатичного відділу ВНС, до навантаження був достовірно ($p < 0,001$) меншим у хворих на ЦП класу С ($5,62 (4,19; 13,30) \text{мс}^2$), ніж класу А ($185,00 (99,55; 262,50) \text{мс}^2$) і класу В ($77,25 (30,68; 162,25) \text{мс}^2$), що підтверджено його зменшенням із наростанням тяжкості ЦП і після навантаження (у класах А ($27,30 (19,05; 71,30) \text{мс}^2$), В ($15,20 (8,14; 58,53) \text{мс}^2$) і С ($4,85 (2,33; 22,38) \text{мс}^2$) відповідно) з достовірною ($p < 0,001$) різницею між значеннями показника у хворих класів А і С та В і С.

Відсоткове значення високочастотних коливань у загальній потужності (HF %) достовірно ($p < 0,001$) зменшувалося з наростанням тяжкості ЦП – до навантаження цей показник становив $15,80 (10,75; 22,00)$; $12,60 (7,69; 24,20)$; $7,94 (4,28; 10,66)$ у класах А, В, С відповідно з достовірною ($p < 0,01$) різницею між значеннями показника у хворих класів А і С та В і С, вказуючи на гіпотонію ПСНС у хворих на ЦП.

Отримані результати показників спектральної потужності достовірно змінюються паралельно з наростанням тяжкості ЦП, що свідчить про виключення центральних механізмів у регуляції вегетативних процесів з переходом на місцеві – гуморально-метаболичні, оскільки, незважаючи на компенсаторну активацію СНС у хворих на ЦП, спрямовану на вазоконстрикцію судин, її вплив незначний, що пов'язано зі зниженням чутливості їх рецепторів до вазоконстрикторів.

Вивчення варіабельності ЧСС, показників часового (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50 %, CV) та спектрального аналізу (TP, VLF, VLF %, LF, LF %, HF, HF %, LF/HF) методом реєстрації ВСР підтвердило порушення стану ВНС у хворих із ЦП та переважання впливу симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним із прямо пропорційним зростанням 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 тону та балансу гуморальних чинників.

Резюме. У 88,0 % хворих на цироз печінки виникає оксидативний стрес зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду ($p < 0,001$) та зменшенням вмісту каталази ($p < 0,001$), достовірним збільшенням вмісту 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.

Результати, подані в розділі 4, опубліковані в наукових працях [3, 6, 7, 46, 47, 50].

РОЗДІЛ 5

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ЯК ЧИННИК ВИНИКНЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Виконання третього завдання полягало у виявленні патогенетичних механізмів оксидативного стресу як чинника виникнення ендотеліальної дисфункції та вегетативного дисбалансу у хворих на ЦП. Позаяк одними з найбільш чутливих до оксидативного стресу клітин є ендотеліоцити [96, 122, 146, 154, 216], спершу ми з'ясували залежність між умістом МДА, КАТ та вазоактивних гуморально-метаболических речовин, а саме цГМФ, Е-1, реніну, альдостерону, мозкового НУП у сироватці крові хворих на ЦП (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Залежність між умістом ендотеліозалежних вазоактивних субстанцій та показників редокс-гомеостазу у сироватці крові хворих на цироз печінки

Показники	Ендотеліальна функція				
Редокс-гомеостаз	цГМФ, нмоль/мл	Е-1, пг/мл	Ренін, нг/мл	Альдостерон, нг/мл	НУП, пг/мл
МДА, мкмоль/л	$r=0,25$; $p<0,05$	$r=0,27$; $p<0,05$	$r=0,27$; $p<0,05$	$r=0,30$; $p<0,05$	$r=0,34$; $p<0,05$
КАТ, Од/мл	$r=-0,26$; $p<0,05$	$r=-0,32$; $p<0,05$	$r=0,22$; $p<0,05$	$r=-0,31$; $p<0,01$	$r=-0,31$; $p<0,05$

Виявлено, що зі збільшенням вмісту МДА в сироватці крові достовірно збільшується вміст маркера кількості NO – цГМФ: між вмістом МДА і цГМФ виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,25$; $p < 0,05$), Е-1: між вмістом МДА і Е-1 виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,27$; $p < 0,05$), реніну: між вмістом МДА і реніну виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,27$; $p < 0,05$), альдостерону: між вмістом МДА і

альдостерону виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,30$; $p < 0,05$), мозкового НУП: між вмістом МДА і НУП виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

Зі зменшенням вмісту антиоксидантного ферменту КАТ достовірно збільшується вміст цГМФ: між вмістом КАТ і цГМФ виявлено слабкий зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,26$; $p < 0,05$), Е-1: між вмістом КАТ й Е-1 виявлено помірний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,32$; $p < 0,05$), альдостерону: між вмістом КАТ й альдостерону виявлено помірний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,31$; $p < 0,05$), мозкового НУП: між вмістом КАТ і НУП виявлено помірний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,31$; $p < 0,05$), реніну: між вмістом КАТ і реніну виявлено слабкий зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,22$; $p < 0,05$).

Одночасне збільшення вмісту вказаних ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій і вмісту МДА, як маркера оксидативного стресу з паралельним зменшенням кількості антиоксидантного ферменту КАТ підтверджує причинно-наслідковий зв'язок між ними, а отже, й виникненням ендотеліальної дисфункції, яка стає передумовою коморбідних уражень у хворих на ЦП.

Отже, нами з'ясовано, що з наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh у хворих збільшується вміст МДА, а КАТ – зменшується, що підтверджено наявністю значного достовірного зворотного зв'язку між ними, та свідчить про суттєві порушення у редокс-гомеостазі таких хворих. Згодом це стає можливим тригерним механізмом виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу в системі вазоконстрикторів-вазодилататорів: зі збільшенням вмісту МДА та зменшенням КАТ в сироватці крові достовірно збільшується вміст цГМФ, Е-1, реніну, альдостерону, мозкового НУП.

Проведено також дослідження взаємозв'язку між зміненими параметрами редокс-гомеостазу та показниками ВСР до і після навантаження у хворих на ЦП з використанням кореляційного аналізу. Кореляційні взаємозв'язки показників

часового аналізу ВСР під час запису до навантаження і вмісту МДА і КАТ у хворих на ЦП показано у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Кореляційні взаємозв'язки вмісту малонового діальдегіду і каталази та показників часового аналізу варіабельності серцевого ритму під час запису до навантаження у хворих на цироз печінки

Показники	BCP				
Редокс-гомеостаз	RRNN	SDNN	RMSSD	pNN50%	CV
МДА	r=-0,30; p<0,01	r=-0,46; p<0,001	r=-0,38; p<0,001	r=-0,19; p>0,05	r=-0,47; p<0,001
КАТ	r=0,22; p>0,05	r = 0,42; p < 0,001	r=0,42; p<0,001	r=0,07; p>0,05	r=0,46; p<0,001

Результати дослідження показників часового аналізу ВСР до навантаження показали, що вміст МДА негативно корелює із показниками RRNN ($r = -0,30$; $p < 0,01$) – зворотний помірний кореляційний зв'язок, SDNN ($r = -0,46$; $p < 0,001$) – зворотний помірний кореляційний зв'язок, RMSSD ($r = -0,38$; $p < 0,001$), pNN50 % ($r = -0,19$; $p > 0,05$) – зворотний слабкий кореляційний зв'язок, CV ($r = -0,47$; $p < 0,001$) – зворотний помірний кореляційний зв'язок, що може свідчити про те, що з наростанням тяжкості ЦП у зв'язку зі зростанням вмісту прооксиданта МДА, а, отже й оксидативного стресу, виникає порушення ВНС. Це підтверджується і тим, що активність КАТ позитивно корелює з показниками RRNN ($r = 0,22$; $p > 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, SDNN ($r = 0,42$; $p < 0,001$) – прямий помірний кореляційний зв'язок, RMSSD ($r = 0,42$; $p < 0,001$) – прямий помірний кореляційний зв'язок, pNN50 % ($r = 0,1$; $p > 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, CV ($r = 0,46$; $p < 0,001$) – прямий помірний кореляційний зв'язок.

Кореляційні взаємозв'язки показників спектрального аналізу ВСР під час запису до навантаження та вмісту МДА і КАТ у хворих на ЦП наведено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Кореляційні взаємозв'язки вмісту малонового діальдегіду і каталази та показників спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму під час запису до навантаження у хворих на цироз печінки

Показники	BCP							
Редокс-гомеостаз	TP	HF	LF	VLF	LF/HF	% VLF	% LF	% HF
МДА,	$r=-0,43$; $p<0,001$	$r=-0,38$; $p<0,001$	$r=-0,41$; $p<0,001$	$r=-0,38$; $p<0,001$	$r=-0,11$; $p>0,05$	$r=-0,33$; $p<0,01$	$r=-0,25$; $p<0,05$	$r=-0,29$; $p<0,05$
КАТ	$r=0,41$; $p<0,001$	$r=0,38$; $p<0,001$	$r=0,36$; $p<0,01$	$r=0,42$; $p<0,001$	$r=0,18$; $p>0,05$	$r=0,28$; $p<0,05$	$r=0,14$; $p>0,05$	$r=0,26$; $p<0,05$

За результатами вивчення кореляційних взаємозв'язків показників спектрального аналізу ВСР виявлено, що вміст МДА негативно корелює з TP ($r = -0,43$; $p < 0,001$) – зворотний помірний кореляційний зв'язок, HF ($r = -0,38$; $p < 0,001$) – зворотний помірний кореляційний зв'язок, LF ($r = -0,41$; $p < 0,001$) – зворотний помірний кореляційний зв'язок, VLF ($r = -0,38$; $p < 0,001$) – зворотний помірний кореляційний зв'язок, LF/HF ($r = -0,11$; $p > 0,05$) – зворотний слабкий кореляційний зв'язок, % VLF ($r = -0,33$; $p < 0,01$) – зворотний помірний кореляційний зв'язок, % LF ($r = -0,25$; $p < 0,05$) – зворотний слабкий кореляційний зв'язок, % HF ($r = -0,29$; $p < 0,05$) – зворотний слабкий кореляційний зв'язок.

Вміст КАТ, у свою чергу, позитивно корелює з TP ($r = 0,41$; $p < 0,001$) – прямий помірний кореляційний зв'язок, HF ($r = 0,38$; $p < 0,001$) – прямий помірний кореляційний зв'язок, LF ($r = 0,36$; $p < 0,01$) – прямий помірний кореляційний зв'язок, VLF ($r = 0,42$; $p < 0,001$) – прямий помірний кореляційний зв'язок, LF/HF ($r = 0,18$; $p > 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, % VLF ($r = -0,28$; $p < 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, % LF ($r =$

0,14; $p > 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, % HF ($r = 0,26$, $p < 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок.

Результати проведення кореляційного аналізу параметрів редокс-гомеостазу та показників ВСР після навантаження у хворих на ЦП подані в таблицях 5.4, 5.5. Кореляційні взаємозв'язки показників часового аналізу ВСР під час запису до навантаження та вмісту МДА і КАТ у хворих на ЦП подано у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Кореляційні взаємозв'язки вмісту малонового діальдегіду і каталази та показників часового аналізу варіабельності серцевого ритму під час запису після навантаження у хворих на цироз печінки

Показники	ВСР				
	RRNN	SDNN	RMSSD	pNN50 %	CV
МДА	$r=-0,06$; $p>0,05$	$r=-0,18$; $p>0,05$	$r=-0,10$; $p>0,05$	$r=-0,05$; $p>0,05$	$r=-0,29$; $p<0,05$
КАТ	$r=0,003$; $p>0,05$	$r=0,23$; $p<0,05$	$r=0,15$; $p>0,05$	$r=0,24$; $p>0,05$	$r=0,29$; $p<0,05$

За результатами аналізу показників часового аналізу ВСР після навантаження виявлено, що вміст МДА негативно корелював з CV ($r = -0,29$; $p < 0,05$) – зворотний слабкий кореляційний зв'язок, а вміст КАТ позитивно корелював з SDNN ($r = 0,23$, $p < 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок та CV ($r = 0,29$; $p < 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, що свідчить про зменшення активності антиоксидантної системи, а отже, і її захисної дії, та активізації прооксидантного впливу з ушкодженням ВНС.

Кореляційні взаємозв'язки показників спектрального аналізу ВСР під час запису після навантаження та вмісту МДА і КАТ у хворих на ЦП зображено у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Кореляційні взаємозв'язки вмісту малонового діальдегіду і каталази та показників часового аналізу варіабельності серцевого ритму під час запису після навантаження у хворих на цироз печінки

Показник	BCP							
Редокс-гомеостаз	TP	HF	LF	VLF	LF/HF	% VLF	% LF	% HF
МДА	$r=-0,20$; $p>0,05$	$r=-0,08$; $p>0,05$	$r=-0,17$; $p>0,05$	$r=-0,21$; $p>0,05$	$r=-0,02$; $p>0,05$	$r=-0,02$; $p>0,05$	$r=-0,007$; $p>0,05$	$r=-0,01$; $p>0,05$
КАТ	$r = 0,24$; $p<0,05$	$r=0,16$; $p>0,05$	$r=0,28$; $p<0,05$	$r=0,23$; $p<0,05$	$r=0,15$; $p>0,05$	$r=0,11$; $p>0,05$	$r=0,14$; $p>0,05$	$r=0,01$; $p>0,05$

За результатами вивчення кореляційних взаємозв'язків показників спектрального аналізу BCP після навантаження виявлено, що вміст КАТ позитивно корелює з TP ($r = 0,24$; $p < 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, LF ($r = 0,28$; $p < 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, VLF ($r = 0,23$; $p < 0,05$) – прямий слабкий кореляційний зв'язок, що підтверджує патогенетичний зв'язок між змінами у редокс-гомеостазі та ураженням ВНС у хворих на ЦП.

Отже, дослідивши стан ВНС до і після навантаження, можна стверджувати, що вказані зміни показників BCP та значимість їх кореляційних зв'язків з умістом МДА і КАТ підтверджує патогенетичний зв'язок між порушеннями редокс-гомеостазу та ураженням ВНС у хворих на ЦП, а саме, особливою динамікою показників відсоткової структури загальної спектральної потужності, тобто регулювання внутрішніх процесів за рахунок гуморально-метаболических чинників, із посиленням впливу симпатичної та зниженням активності парасимпатичної ВНС.

Резюме. Патогенетично оксидативний стрес може бути тригерним механізмом виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу в системі вазоконстрикторів-вазодилататорів. Зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду у сироватці крові достовірно збільшується вміст мозкового натрійуретичного пептиду ($r = 0,34$; $p < 0,05$), 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 КАТ у сироватці крові достовірно збільшується вміст 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 ($r = -0,22$; $p < 0,05$) та вегетативного дисбалансу, що підтверджено змінами показників варіабельності серцевого ритму та значимістю їх кореляційних зв'язків з вмістом малонового діальдегіду та каталази.

Результати, наведені у розділі 5, опубліковані у наукових працях [3, 56, 57].

РОЗДІЛ 6

СТАН РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗІ СИНТРОПІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

6.1 Зміни показників редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від стану печінки

Виконання четвертого завдання, яке полягало у з'ясуванні стану редокс-гомеостазу у хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів, проводилося у два етапи. На першому етапі проаналізовано вміст МДА та КАТ у залежності від синдромів ураження печінки (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Уміст малонового діальдегіду та каталази у хворих на цироз печінки залежно від наявності синдромів її ураження

Синдроми ураження печінки	МДА, мкмоль/л; $M \pm \sigma$	КАТ, Од/мл; Me (25,0 %; 75,0 %)
Гепатодепресивний	8,90±3,72	12,48 (6,91; 23,14)
Мезенхімально-запальний	8,67±3,82	14,50 (8,33; 24,66)
Цитолізний	8,55±3,72	14,65 (8,46; 27,10)
Холестазний	8,72±3,46	14,65 (8,53; 28,30)
ПГ	8,72±3,68	14,38 (8,38; 26,04)

Відповідно до отриманих результатів виявлено, що достовірності між умістом МДА чи КАТ й наявністю синдромів, які характеризують стан печінки немає ($p > 0,05$).

Для комплексної оцінки стану редокс-гомеостазу у хворих на ЦП залежно від стану печінки проведено розрахунки СТУП (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Уміст малонового діальдегіду та каталази залежно від ступеня тяжкості ураження печінки

Показники	СТУП			Достовірність, р		
	I, n=7	II, n=28	III, n=46	I-II	I-III	II-III
МДА, мкмоль/л; М ± σ	6,69±0,06	6,73±3,51	9,72±3,45	>0,05	<0,001	<0,001
КАТ, Од/мл; Me (25,0 %; 75,0 %)	25,39 (18,10; 32,68)	24,66 (10,38; 39,87)	11,41 (7,96; 19,24)	>0,05	>0,05	<0,01

Виявлено, що вміст МДА у хворих на ЦП із СТУП III достовірно більший, ніж у хворих з I і II ступенями ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), вміст КАТ – достовірно ($p < 0,01$) менший у хворих на ЦП з СТУП III, ніж у хворих із II.

Отже, у результаті підрахунку СТУП, який є інтегративним показником ураження печінки і більш комплексно характеризує її стан, ніж окремі синдроми, виявлено, що у хворих на ЦП із СТУП III найбільший вміст МДА та найменший вміст КАТ, порівнюючи із їх значеннями у хворих на ЦП із I і II ступенями.

6.2 Стан редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від тяжкості цирозу печінки та власне синтропічних уражень внутрішніх органів

Оскільки тяжкість ЦП визначається наявністю синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів, які погіршують прогноз та часто стають причиною смерті хворих працездатного віку, а оксидативний стрес, як порушення балансу в системі анти- і прооксидантів, є безпосередньою причиною або однією з важливих патогенетичних ланок виникнення багатьох хвороб, відповідно до другого етапу четвертого завдання, ми досліджували показники редокс-

гомеостазу у хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями та їх залежність від тяжкості ЦП (табл. Б.6.1).

Результати дослідження показали, що частота виникнення ВРВС у хворих на ЦП – 98,7 % (74 особи), ЦГП – 88,0 % (66 осіб), ВРГВ – 77,3 % (58 осіб), ЦКМП – 37,3 % (28 осіб), порушень ритму серця – 45,3 % (34 особи), артеріальної гіпотензії – 57,7 % (44 особи), ГПС – 97,3 % (73 особи), ГРС – 20,0 % (15 осіб), ПЕ – 76,0 % (57 осіб), остеопенії – 9,3 % (7 осіб), остеопорозу – 70,7 % (53 особи), анемії – 68,0 % (51 особа), коагулопатії – 92,0 % (69 осіб).

Отже, у хворих на ЦП спостерігаються такі синтропічні ураження як ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, порушення ритму, артеріальна гіпотензія, ПЕ, коагулопатія, ГПС, ГРС, остеопороз, серед яких найчастіше – ВРВС, ГПС та коагулопатія, однією з основних ланок виникнення яких є ендотеліальна дисфункція.

Із наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh збільшується частота ЦГП (A vs B – $p < 0,05$; B vs C – $p > 0,05$; A vs C – $p < 0,05$ відповідно), ВРГВ (A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,05$; A vs C – $p < 0,001$ відповідно), ЦКМП (A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,05$ відповідно), порушень ритму серця (A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,05$ відповідно), артеріальної гіпотензії (A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$ відповідно), ГРС (B vs C – $p < 0,05$), ПЕ (A vs B – $p < 0,05$; B vs C – $p > 0,05$; A vs C – $p < 0,01$ відповідно), остеопорозу (A vs B – $p < 0,001$; B vs C – $p < 0,001$; A vs C – $p < 0,001$ відповідно), частота остеопенії – зменшується (A vs B – $p < 0,05$).

Із наростанням тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh збільшується вміст МДА та зменшується вміст КАТ у хворих зі синтропічними ураженнями травної системи – ВРВС (A vs B – $p < 0,001$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$; A vs B – $p < 0,05$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$ відповідно), ЦГП (A vs B – $p < 0,001$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$; A vs B – $p < 0,05$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,05$ відповідно), ВРГВ (A vs B – $p < 0,01$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$; A vs B – $p > 0,05$;

В vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$ відповідно); серцево-судинної системи – ЦКМП (A vs B – $p < 0,01$; B vs C – $p > 0,05$; A vs C – $p < 0,001$ /A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p > 0,05$; A vs C – $p < 0,05$ відповідно), порушеннями ритму серця (A vs B – $p < 0,01$; B vs C – $p > 0,05$; A vs C – $p < 0,001$ /A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,05$; A vs C – $p < 0,05$ відповідно), артеріальною гіпотензією (A vs B – $p < 0,01$; B vs C – $p > 0,05$; A vs C – $p < 0,001$ /A vs B – $p < 0,05$; B vs C – $p > 0,05$; A vs C – $p < 0,01$ відповідно); дихальної системи – ГПС (A vs B – $p < 0,001$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$ /A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$ відповідно); сечовидільної системи – ГРС (B vs C – $p < 0,05$ /B vs C – $p > 0,05$); нервової системи – ПЕ (A vs B – $p < 0,001$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$ /A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p > 0,01$ відповідно); кістково-суглобової системи – остеопорозом (A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,05$; A vs C – $p < 0,01$ /A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,05$; A vs C – $p > 0,05$ відповідно); кровотворної системи – анемією (A vs B – $p < 0,01$; B vs C – $p < 0,05$; A vs C – $p < 0,001$ /A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,001$; A vs C – $p < 0,01$ відповідно), коагулопатією (A vs B – $p < 0,001$; B vs C – $p < 0,05$; A vs C – $p < 0,001$ /A vs B – $p > 0,05$; B vs C – $p < 0,01$; A vs C – $p < 0,001$ відповідно).

Виявлено, що серед усіх коморбідностей у хворих на ЦП найчастіше виникають ВРВС, ГПС та коагулопатія; частота синтропічних уражень (ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, порушення ритму серця, артеріальної гіпотензії, ПЕ, коагулопатії, остеопорозу), у хворих на ЦП з наростанням тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh збільшується ($p < 0,05$) поряд з порушенням балансу у редокс-системі – достовірним ($p < 0,05$) збільшенням вмісту МДА та зменшенням вмісту КАТ.

Особливості редокс-гомеостазу залежно від тяжкості синтропічних уражень внутрішніх органів показано у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3 – Вміст малонового діальдегіду та каталази у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями різного ступеня тяжкості

Синтропічні ураження печінки, N=75	МДА, мкмоль/л; М ± σ	КАТ, Од/мл; Me (25 %; 75 %)
ВРВС 1-го ступеня	6,89 ± 2,77	16,98 (8,78; 30,23)
ВРВС 2-го ступеня	8,83 ± 3,63	14,79 (8,83; 26,50)
ВРВС 3-го ступеня	10,48 ± 3,44	10,85 (5,72; 21,14)
ЦГП 1-го ступеня	7,83 ± 3,05	17,00 (9,38; 29,53)
ЦГП 2-го ступеня	9,41 ± 3,80	14,26 (8,56; 24,59)
ЦГП 3-го ступеня	10,68 ± 3,03	11,68 (5,81; 21,53)
ВРГВ 1-го ступеня	8,47 ± 3,75	20,64 (9,66; 31,5)
ВРГВ 2-го ступеня	9,62 ± 4,19	10,56 (5,81; 20,64)
ВРГВ 3-го ступеня	9,47 ± 1,13	9,71 (5,29; 14,85)
ЦКМП 1-го ступеня	8,92 ± 4,08	14,84 (8,78; 27,10)
ЦКМП 2-го ступеня	10,04 ± 1,72	11,75 (5,89; 22,00)
ЦКМП 3-го ступеня	12,59 ± 2,38	9,51 (4,60; 12,48)
Артеріальна гіпотензія 1-го ступеня	8,54 ± 3,97	14,5 (8,67; 26,04)
Артеріальна гіпотензія 2-го ступеня	10,27 ± 3,75	14,79 (8,72; 27,70)
Артеріальна гіпотензія 3-го ступеня	8,92 ± 3,48	11,68 (5,81; 21,53)
ГПС 1-го ступеня	5,17 ± 1,72	26,50 (17,04; 60,82)
ГПС 2-го ступеня	8,37 ± 2,59	20,31 (8,33; 30,47)
ГПС 3-го ступеня	11,13 ± 3,73	9,51 (4,60; 12,48)
ПЕ 1-го ступеня	8,31 ± 3,77	14,79 (8,83; 26,50)
ПЕ 2-го ступеня	8,92 ± 3,49	14,50 (8,50; 26,50)
ПЕ 3-го ступеня	12,28 ± 1,48	10,16 (7,40; 16,95)
Остеопороз 1-го ступеня	7,29 ± 2,94	17,00 (8,83; 30,47)
Остеопороз 2-го ступеня	8,90 ± 2,85	14,79 (8,61; 24,01)
Остеопороз 3-го ступеня	11,19 ± 3,82	9,61 (4,94; 14,30)
Анемія 1-го ступеня	8,23 ± 3,13	14,5 (8,42; 27,70)
Анемія 2-го ступеня	9,22 ± 3,83	12,42 (7,63; 22,27)
Анемія 3-го ступеня	10,17 ± 3,18	17,00 (8,33; 30,47)

За результатами першого етапу дослідження виявлено, що вміст МДА був найбільшим у хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями шлунково-кишкового каналу – ВРВС 3-го ступеня ($10,48 \pm 3,44$ мкмоль/л), ЦГП 3-го ступеня ($10,68 \pm 3,03$ мкмоль/л), ВРГВ 2-го ступеня ($9,62 \pm 4,19$ мкмоль/л); серцево-судинної системи – ЦКМП 3-го ступеня ($12,59 \pm 2,38$ мкмоль/л), артеріальною гіпотензією 2-го ступеня ($10,27 \pm 3,75$ мкмоль/л); дихальної системи – ГПС 3-го ступеня ($11,13 \pm 3,73$ мкмоль/л); нервової системи – ПЕ 3-го ступеня ($12,28 \pm 1,48$ мкмоль/л); кістково-суглобової системи – остеопорозом 3-го ступеня ($11,19 \pm 3,82$ мкмоль/л); кровотворної системи – анемією 3-го ступеня ($10,17 \pm 3,18$ мкмоль/л). Уміст КАТ був найменшим у хворих на ЦП зі синтропічними ураженнями шлунково-кишкового каналу – ВРВС 3-го ступеня (10,85 (5,72; 21,14) Од/мл), ЦГП 3-го ступеня (11,68 (5,81; 21,53) Од/мл), ВРГВ 3-го ступеня (9,71 (5,29; 14,85) Од/мл), серцево-судинної системи – ЦКМП 3-го ступеня (9,51 (4,60; 12,48) Од/мл), артеріальною гіпотензією 3-го ступеня (11,68 (5,81; 21,53) Од/мл); дихальної системи – ГПС 3-го ступеня (9,51 (4,60; 12,48)); нервової системи – ПЕ 3-го ступеня (10,16 (7,40; 16,95) Од/мл); кістково-суглобової системи – остеопорозом 3-го ступеня (9,61 (4,94; 14,30) Од/мл); кровотворної системи – анемією 2-го ступеня (12,42 (7,63; 22,27) Од/мл).

Отже, аналіз отриманих результатів показав, що зі збільшенням вмісту МДА та зменшенням вмісту КАТ у хворих на ЦП наростає тяжкість позапечінкових синтропічних уражень.

Результати визначення залежності між характерними змінами параметрів редокс-гомеостазу й тяжкістю синтропічних коморбідних уражень у хворих на ЦП з використанням кореляційного аналізу наведені в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4 – Взаємозв'язок між вмістом показників редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних уражень у хворих на цироз печінки

Показники редокс-гомеостазу Синтропічні ураження	МДА	КАТ
ВРВС	$r=0,28; p<0,05$	$r=-0,30; p<0,01$
ЦГП	$r=0,34; p<0,01$	$r=-0,31; p<0,01$
ВРГВ	$r=0,26; p<0,05$	$r=-0,32; p<0,01$
ЦКМП	$r=0,39; p<0,001$	$r=-0,24; p<0,05$
Артеріальна гіпотензія	$r=0,20; p>0,05$	$r=-0,26; p<0,05$
ГПС	$r=0,6; p<0,001$	$r=-0,54; p<0,001$
ПЕ	$r=0,24; p<0,05$	$r=-0,18; p>0,05$
Остеопороз	$r=0,53; p<0,001$	$r=-0,47; p<0,001$
Анемія	$r=0,02; p>0,05$	$r=-0,04; p>0,05$

Виявлено, що зі збільшенням вмісту МДА достовірно наростає тяжкість синтропічних уражень шлунково-кишкового каналу – ВРВС ($r = 0,28$ (прямий слабкий кореляційний зв'язок); $p < 0,05$), ЦГП ($r = 0,34$ (прямий помірний кореляційний зв'язок); $p < 0,01$), ВРГВ ($r = 0,26$ (прямий слабкий кореляційний зв'язок); $p < 0,05$); серцево-судинної системи – ЦКМП ($r = 0,39$ (прямий помірний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$); дихальної системи – ГПС ($r = 0,6$ (прямий значний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$); нервової системи – ПЕ ($r = 0,24$ (прямий слабкий кореляційний зв'язок); $p < 0,05$); кістково-суглобової системи наростає тяжкість остеопорозу ($r = 0,53$ (прямий значний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$). Зі зменшенням вмісту КАТ наростає тяжкість синтропічних уражень шлунково-кишкового каналу – ВРВС ($r = -0,30$ (зворотний помірний кореляційний зв'язок); $p < 0,01$), ЦГП ($r = -0,31$ (зворотний помірний кореляційний зв'язок); $p < 0,01$), ВРГВ ($r = -0,32$ (зворотний помірний кореляційний зв'язок); $p < 0,01$); серцево-судинної системи – ЦКМП ($r = 0,24$ (прямий слабкий кореляційний зв'язок); $p < 0,05$); артеріальної гіпотензії ($r = -0,26$ (зворотний слабкий кореляційний зв'язок); $p = 0,02$); дихальної

системи – ГПС ($r = -0,54$ (зворотний значний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$); кістково-суглобової системи – наростає тяжкість остеопорозу ($r = -0,47$ (зворотній помірний кореляційний зв'язок); $p < 0,001$).

Отже, у хворих на ЦП внаслідок дії прооксидантів і послаблення антиоксидантного захисту, які реалізують свій вплив через порушення ендотеліальної та вегетативної функцій, виникають синтропічні ураження, зокрема ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, артеріальна гіпотензія, ГПС, ПЕ та остеопороз, тяжкість яких наростає зі збільшенням порушення редокс-гомеостазу.

Резюме. У хворих на цироз печінки зі збільшенням інтегративного показника – ступеня тяжкості ураження печінки збільшується вміст малонового діальдегіду та зменшується вміст каталази. Зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду та зменшенням каталази частота синтропічних цирозної гастропатії, варикозно розширених гемороїдальних вен, цирозної кардіоміопатії, порушень ритму, артеріальної гіпотензії, печінкової енцефалопатії, коагулопатії, остеопорозу збільшується; тяжкість варикозно розширених вен стравоходу ($r = 0,28$; $p < 0,05$), цирозної гастропатії ($r = 0,34$; $p < 0,01$), варикозно розширених гемороїдальних вен ($r = 0,26$; $p < 0,05$); цирозної кардіоміопатії ($r = 0,39$; $p < 0,001$); гепатопульмонального синдрому ($r = 0,6$; $p < 0,001$); печінкової енцефалопатії ($r = 0,24$; $p < 0,05$); остеопорозу ($r = 0,53$; $p < 0,001$), достовірно наростає зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду, тяжкість варикозно розширених вен стравоходу ($r = -0,30$; $p = 0,005$), цирозної гастропатії ($r = -0,31$; $p < 0,01$), варикозно роширених гемороїдальних вен ($r = -0,32$; $p < 0,01$); цирозної кардіоміопатії ($r = 0,24$; $p < 0,05$); артеріальної гіпотензії ($r = -0,26$; $p < 0,05$); гепатопульмонального синдрому ($r = -0,54$; $p < 0,001$); остеопорозу ($r = -0,47$; $p < 0,001$) достовірно збільшується зі зменшенням вмісту каталази, підтверджуючи їх причинно-наслідковий зв'язок.

Результати, подані у розділі 6, опубліковані у наукових працях [5, 6, 56, 60] та апробовані на науковому форумі [8]; отримано патент на корисну модель [14].

РОЗДІЛ 7

ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З УРАХУВАННЯМ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

Виконання п'ятого завдання полягало в обґрунтуванні принципів та з'ясуванні ефективності модифікованого комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням виявлених порушень редокс-гомеостазу.

Оскільки порушення редокс-гомеостазу з ознаками послаблення активності антиоксидантної системи діагностовані у 88,0 % хворих на ЦП, а вони, як доведено, стають тригером виникнення ендотеліальної і вегетативної дисфункції, які погіршують перебіг недуги та появу і наростання тяжкості синтропічних коморбідних уражень, необхідне його медикаментозне коригування. Тому, взявши до уваги отримані результати другого завдання дослідження, стандартне комплексне лікування, яке призначають усім хворим на ЦП різного ступеня тяжкості, для 66 хворих на ЦП зі зменшеним показником ІРГ було модифіковане нами з включенням упродовж двох місяців антиоксидантного лікарського засобу, який містить: ретинолу пальмітат (вітамін А) 100000 МО та α -токоферолу ацетат (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 – по 1 табл./дн. внутрішньо після їди щодня.

Результати визначення ІРГ після курсу комплексного модифікованого лікування цих хворих на ЦП різного ступеня тяжкості, відображені в таблицях 7.1, 7.2, 7.3.

Таблиця 7.1 – Індекс редокс-гомеостазу після лікування у хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості з показником менше 7,6 до лікування (n; %; Me (25,0 %; 75,0 %); p)

Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh		ІРГ					
		<7,6		7,6-18,1		>18,1	
		n	%	n	%	n	%
А; n=11		10	90,9	1	9,1	0	0
Me (25,0 %; 75,0 %)		4,6 (2,9;6,4)		9,9		–	
В; n=28		16	57,1	12	42,9	0	0
Me (25,0 %; 75,0 %)		4,6 (3,5;6,4)		10,2 (9,3;11,8)		–	
С; n=27		26	96,3	1	3,7	0	0
Me (25,0 %; 75,0 %)		2,2 (1,7;3,7)		9,7			
Всього (n=66)		52	78,8	14	21,2	0	0
Me (25,0 %; 75,0 %)		3,4 (2,1; 5,6)		9,9 (9,4; 11,0)		–	
Достовірність (%), p	A vs B	p < 0,05		p > 0,05		–	
	B vs C	p < 0,01		p > 0,05		–	
	A vs C	p > 0,05		–		–	
Достовірність (Me (25,0 %; 75,0 %)), p	A vs B	p > 0,05		–		–	
	B vs C	p < 0,01		–		–	
	A vs C	p < 0,05		–		–	

З'ясовано, що ІРГ з меншим від референтних показників значенням до лікування після лікування був у 52 хворих на ЦП, становлячи 3,4 (2,1; 5,6), а з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, в десяти (90,9 %) хворих класу А (4,6 (2,9;6,4)), у 16 (57,1 %) хворих класу В (4,6 (3,5;6,4)), у 26 (96,3 %) хворих класу С (2,2 (1,7;3,7)), з достовірною різницею між частотами у класах А і В ($p < 0,05$) та В і С ($p < 0,01$), а також між перцентильними значеннями у класах А і С та В і С ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

У хворих зі зменшеним до лікування показником ІРГ після лікування цей показник у межах референтних значень виявлено у 14 хворих на ЦП – 9,9 (9,4; 11,0), а з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, в одного (9,1 %) хворого класу А (9,9), у 12 (42,9 %) хворих класу В

(10,2 (9,3; 11,8)), і в одного (3,7 %) хворого класу С (9,9), тобто найчастіше ІРГ повертався до меж РЗ у хворих класу В, а найрідше – у хворих класу С.

У хворих на ЦП зі зменшеним до лікування показником ІРГ, після лікування цей показник не перевищив референтні значення у жодного хворого.

Отже у хворих зі зменшеним ІРГ до лікування після лікування частота випадків наявності ІРГ з меншим від референтних показників значенням є найбільшою, а його абсолютне значення найменшим у хворих класу С, тоді як нормалізація його значення спостерігалася у 14 хворих.

Таблиця 7.2 – Індекс редокс-гомеостазу після лікування у хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості з показником 7,6–18,1 до лікування (n; %; Me (25,0 %; 75,0 %); p)

Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh		ІРГ					
		<7,6		7,6-18,1		>18,1	
		n	%	n	%	n	%
А; n=3		0	0,0	1	33,3	2	66,7
Me (25,0 %; 75,0 %)		–		14,6		23,4 (21,9; 24,9)	
В; n=1		0	0,0	0	0,0	1	100,0
Me (25,0 %; 75,0 %)		–		–		30,3	
С; n=0		0	0,0	0	0,0	0	0,0
Me (25,0 %; 75,0 %)		–		–		–	
Всього (n=4)		0	0,0	1	25,0	3	75,0
Me (25,0 %; 75,0 %)		–		14,6		26,4 (23,4; 28,3)	
Достовірність (%), p	А vs В	–		–		p > 0,05	
	В vs С	–		–		–	
	А vs С	–		–		–	
Достовірність (Me (25,0 %; 75,0 %), p)	А vs В	–		–		–	
	В vs С	–		–		–	
	А vs С	–		–		–	

Із чотирьох хворих з показником ІРГ в межах референтних показників до лікування зменшений показник ІРГ після лікування не був виявлений у жодного хворого.

ІРГ в межах референтних значень виявлено в одного з класу А з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh зі значенням показника 14,6.

ІРГ з більшим від референтних показників значенням після лікування був у трьох хворих, становлячи 26,4 (23,4; 28,3), а з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, у двох хворих класу А (23,4 (21,9; 24,9) відповідно), та одного хворого класу В (30,3).

Отже, у хворих зі значенням ІРГ в межах норми до лікування цей показник після лікування залишився у нормі або збільшився.

Таблиця 7.3 – Індекс редокс-гомеостазу після лікування у хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості з показником більше 18,1 до лікування (n; %; Me (25,0 %; 75,0 %); p)

Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh		ІРГ					
		<7,6		7,6–18,1		>18,1	
		n	%	n	%	n	%
А; n=5		0	0,0	0	0,0	5	100,0
Me (25,0 %; 75,0 %)		–		–		39,1 (38,8; 42,3)	
В; n=0		0	0,0	0	0,0	0	0,0
Me (25,0 %; 75,0 %)		–		–		–	
С; n=0		0	0,0	0	0,0	0	0,0
Me (25,0 %; 75,0 %)		–		–		–	
Всього (n=5)		0	0,0	0	0,0	5	100,0
Me (25,0 %; 75,0 %)		–		0,0		39,1 (38,8; 42,3)	
Достовірність (%), p	А vs В	–		–		–	
	В vs С	–		–		–	
	А vs С	–		–		–	
Достовірність (Me (25,0 %; 75,0 %), p	А vs В	–		–		–	
	В vs С	–		–		–	
	А vs С	–		–		–	

В усіх п'яти хворих, що належали до класу А, з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, ІРГ становив 39,1 (38,8; 42,3), що свідчить про гіперактивність системи антиоксидантного захисту у цієї категорії хворих.

Отже, отримані результати свідчать про те, що проведене комплексне диференційоване лікування, оцінене за показниками ІРГ, має вплив на редокс-гомеостаз, який відрізняється залежно від показників ІРГ до лікування та тяжкості ЦП.

Відповідно до отриманих результатів ми порівняли показники ІРГ після проведеного курсу комплексного диференційованого лікування хворих на ЦП різного ступеня тяжкості та отриманих у них показників ІРГ до початку лікування. Виявлено, що хворих на ЦП з показником ІРГ < 7,6 після лікування стало достовірно (на 18,7 %; $p < 0,05$) менше (з 66 хворих до лікування до 52-х хворих після лікування), а його абсолютне значення було достовірно більшим як в цілому (1,4 (0,7; 3,5); 3,4 (2,1; 5,6); $p < 0,001$), так і з урахуванням критеріїв тяжкості ЦП за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh у хворих класу А (3,3 (1,7; 3,9); 4,6 (2,9; 6,4); $p < 0,05$), класу В (1,8 (0,8; 3,9); 4,6 (3,5; 6,4); $p < 0,001$)) та класу С (0,8 (0,5; 1,5); 2,2 (1,7; 3,7); $p < 0,001$)).

У 14 хворих із цієї групи після диференційованого комплексного лікування показник ІРГ (9,9 (9,4; 11,0) засвідчив про нормалізацію редокс-гомеостазу.

Отримані результати підтверджують доцільність призначення антиоксидантів у складі стандартного комплексного лікування, про ефективність якого свідчить позитивна динаміка показників ІРГ.

Оцінюючи динаміку показників ІРГ у чотирьох хворих на ЦП з показником ІРГ до лікування 7,6–18,1, ми з'ясували, що у межах референтних показників до лікування зменшений показник ІРГ після лікування не зафіксований у жодного хворого, ІРГ у межах референтних значень – в одного хворого з класу А (14,6), а ІРГ з більшим від референтних показників значенням після лікування – у трьох (двох хворих класу А та одного хворого

класу В з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh), становлячи 26,4 (23,4; 28,3).

Оцінюючи динаміку показників ІРГ у п'яти хворих на ЦП з ІРГ до лікування більше 18,1, які належали до класу А, з урахуванням критеріїв тяжкості за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, ми виявили, що ІРГ після лікування достовірно збільшився (22,4 (22,1; 24,0); 39,1 (38,8; 42,3); $p < 0,05$), що свідчить про сталу гіперактивність системи антиоксидантного захисту у цієї категорії хворих.

Оцінка ефективності модифікованого лікування із включенням антиоксидантів для хворих зі зменшеним ІРГ показали, що відмінного результату лікування не досягнуто в жодному з випадків (рис. 7.1).

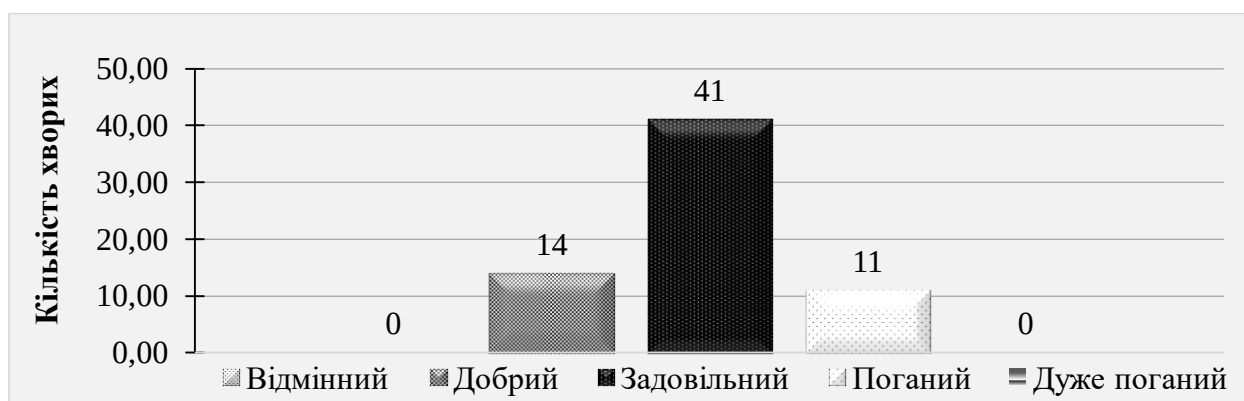


Рисунок 7.1 – Результати модифікованого комплексного лікування хворих на ЦП зі зменшеним ІРГ

Позитивний результат зафіксовано у 55 хворих (83,33 %) (добрий – у 14 (21,21 %), задовільний – у 41 (62,12 %)), а поганий – в 11 (16,67 %), дуже поганого результату лікування виявлено не було. Здійснивши статистичний аналіз порівняння кількості доброго, задовільного та поганого результатів лікування у вибірках, ми виявили, що позитивний результат (добрий і задовільний) спостерігався достовірно ($p < 0,001$) частіше, ніж поганий. У підсумку можна стверджувати, що модифікована нами методика лікування з урахуванням виявлених патогенетичних особливостей стану редокс-гомеостазу дає позитивний результат.

Отже, отримані нами результати «об'єктивної» оцінки ефекту комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням порушень редокс-балансу свідчать, що використання запропонованого модифікованого нами комплексу лікування, яке враховує вплив оксидативного стресу на організм хворих на ЦП, як тригера виникнення ендотеліальної і вегетативної дисфункції, а отже, й синтропічних уражень, дає змогу поліпшити стан хворих, враховуючи їх причинно-наслідковий зв'язок.

Резюме. Із огляду на наявність у 88,0 % хворих на цироз печінки оксидативного стресу зі збільшенням вмісту прооксидантів та ослабленням активності антиоксидантної системи, потрібно оптимізувати лікувальний комплекс введенням у нього комплексу антиоксидантів.

Використання модифікованого лікувального комплексу є ефективним у 83,33 % хворих, що найбільше виражено у хворих на початковій стадії недуги, а найменше – на стадії декомпенсації.

Результати, подані в розділі 7, опубліковані у науковій праці [51].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Оксидативний стрес, як порушення балансу в системі анти- і прооксидантів, є безпосередньою причиною або однією з важливих патогенетичних ланок виникнення багатьох хвороб. Не винятком є і ЦП – хронічна поліетіологічна хвороба, яка проявляється структурною перебудовою паренхіми печінки у вигляді вузликової трансформації і фіброзу [217, 224], унаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною та центральними венами в обхід гепатоцитів з виникненням ПГ і печінкової недостатності [224]. Тяжкість ЦП у хворого визначається наявністю позапечінових коморбідних синтропічних уражень інших органів та систем, які погіршують прогноз і часто стають причиною смерті хворих працездатного віку [1, 2, 11]. Із огляду на це проблема своєчасної діагностики і лікування порушень редокс-системи є особливо актуальною.

Набір фактичного матеріалу розпочато з відбору в архіві КНП ЛОР «ЛОКЛ» в рандомізований спосіб з попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (діагностованого згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» [39]) та уражень внутрішніх органів, частота яких достовірно змінювалася з наростанням тяжкості ЦП, а тому трактувалися як синтропічні [12], історій хвороб 312 хворих (жінки – 30,4 % вік – $49,32 \pm 11,61$ років; чоловіки – 69,6 % вік – $47,83 \pm 10,35$ років) за період 2010–2015 рр., у яких нами проаналізовано результати комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження печінки, з визначенням СТУП, що дозволило виявити характер, частоту та тяжкість ураження власне печінки.

У 74,67 % випадків причиною ЦП був один чинник, найчастіше – алкоголь (60,58 %), у 25,32 % – декілька (змішана етіологія), за рахунок поєднаного (89,87 %) і комбінованого (10,13 %) генезу, зокрема, найчастіше етіологічне поєднання – алкогольний + вірус гепатиту В (10,58 %) та алкогольний+вірус гепатиту С (8,97 %). Відповідно до критеріїв С. G. Child –

J. G. Turcotte – R. N. Pugh, до групи компенсованого ЦП (клас А) належало 27,24 % обстежених (85 осіб), субкомпенсованого (клас В) – 40,71 % (127 осіб), а декомпенсованого (клас С) – 32,05 % (100 осіб). З усіх 312 хворих 81 повторно ушпиталено у Львівський обласний гепатологічний центр, створений кафедрою внутрішньої медицини № 1 ЛНМУ імені Данила Галицького на базі гастроентерологічного відділу КНП ЛОР «ЛОКЛ» (Додаток А) (жінки – 95 (32,10 %) вік – $49,50 \pm 10,40$ років, чоловіки – 117 (67,90 %) вік – $45,67 \pm 10,84$ 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 та стану ВНС. У відповідності до критеріїв С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh компенсований ЦП (клас А) виявлено у 19 (23,46 %) хворих, субкомпенсований (клас В) – у 29 (35,80 %) хворих, декомпенсований (клас С) – у 27 (33,34 %) хворих. Наведений нами поділ відповідає статистичній інформації, що подана в сучасній науковій літературі [1, 10, 11, 15, 16].

За результатами клінічно-лабораторних та інструментальних обстежень стану печінки та синтропічних уражень, відповідно до першого завдання, виявлено, що з наростанням тяжкості ЦП за 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 обчисленням інтегративного показника СТУП та достовірним ($p < 0,01$) збільшенням його ступеня, 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.

Відповідно до другого завдання проаналізовано стан редокс-гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій у хворих на ЦП. За результатами

визначення вмісту МДА і КАТ виявлено достовірне (ANOVA $F = 22,52$, $p < 0,001$) збільшення вмісту МДА з наростанням тяжкості ЦП, що підтверджено попарним порівнянням його значень у хворих різних класів тяжкості з виявленням достовірної різниці ($p < 0,001$) між усіма парами та 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. Як результат, можемо стверджувати, що у хворих на ЦП вміст МДА збільшується, а КАТ – зменшується з наростанням тяжкості хвороби за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh.

Оскільки ендотеліоцити є клітинами, одними з найбільш чутливих до АФК, утворених в клітинах К. В. фон Купфера, ЗКП, ендотеліоцитах, а також мітохондріях, мікросомах та пероксисомах гепатоцитів, КАТ проявляє велику активність саме в ендотелії [107, 157, 165, 227]. Тому ми припустили наявність причинно-наслідкового зв'язку між оксидативним стресом та ендотеліальною дисфункцією, яка також виникає у хворих на ЦП. З цією метою у хворих на ЦП визначено вміст таких вазоактивних ендотелійзалежних субстанцій як цГМФ, Е-1, ренін, альдостерон, мозковий НУП.

Аналіз отриманих результатів показав, що вміст цГМФ у хворих на ЦП достовірно ($p \text{ ANOVA} < 0,05$) збільшується з декомпенсуванням хвороби, що підтверджено попарним порівнянням значень у хворих різних класів із використанням пост-хок Дж. Тьюкі, що свідчить про збільшення вмісту вазодилататора NO у цієї категорії хворих із наростанням тяжкості цирозу. Е-1 як потужний вазоконстриктор, посилена стимуляція за участю вільних радикалів якого відбувається у хворих на ЦП [202], є локальним паракринним і аутокринним регулятором судинного тону. Він взаємодіє з вазоактивними медіаторами, у тому числі з NO через 2G-білки, поєднані з мембраною (ЕА та ЕВ-рецептори). Локальне виділення Е-1 у відповідь на різні стимули

здебільшого аблюмінальне і тропне до ЕА-рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин, зумовлюючи їх скорочення і вазоконстрикцію [16]. Менша частина локального пептиду виділяється у просвіт судин (люмінально), зумовлюючи автокринний вазодилатаційний ефект через посилення активності NO-синтази, а отже, і продукції NO, внаслідок дії на ЕВ-рецептори [148, 263]. Е-1 стимулює також синтез гладеньком'язового β -актину, що є однією з ланок регулювання ангіогенезу, та сприяє виникненню функціональної ПГ, яка визначається тонусом периферійних судин, регуляцією (за допомогою вазоактивних субстанцій) кровоплину в печінці, реологічними властивостями крові в судинах портальної системи. Вміст Е-1, як бачимо зі статистичного аналізу отриманих результатів із застосуванням перцентильних значень, свідчить про те, у хворих на ЦП він достовірно ($p < 0,05$) збільшувався з декомпенсуванням хвороби (за результатами одностороннього дисперсійного аналізу з оцінкою критерію В. Краскела – В. А. Уолліса) з подальшим проведенням попарного тесту О. Дж. Дана, що свідчить про наростання локальної вазоконстрикції. Вивчення стану РААС показало достовірне ($p < 0,001$) збільшення вмісту реніну та альдостерону у хворих на ЦП з декомпенсуванням хвороби за відсутності їх вазоконстрикторних впливів через втрату до них чутливості рецепторів судин, що стає важливим маркером судинної дисфункції. Збільшення вмісту утвореного під впливом надміру реніну ангіотензину II зумовлює дисфункцію ендотелію, вазоконстрикцію, затримку води натрієм, підвищений АТ, генерацію АФК, медіаторів запалення і профібротичних цитокінів у хворих на ЦП [117, 163, 203]. Утворений під дією ангіотензину II надмір альдостерону у хворих на ЦП стимулює також утворення АФК [92] і має плеiotропну дію, яка може бути опосередкована частково автокринними, а також паракринними ефектами від його локального синтезу. Наприклад, у ендотеліальних і судинних гладеньком'язових клітинах серця і кровоносних судин виявлено альдостерон-синтазну месенджерну рибонуклеїнову кислоту [83, 212]. Плеiotропний вплив альдостерону забезпечує активацію запального каскаду і зменшення синтезу NO в серці [78,

211, 250], натрійзалежну гіпертрофію і гіперплазію дистальних і збиральних каналців клітин [195, 220], збільшення продукції прозапальних цитокінів і зниження експресії інсулін-сенситізувальних чинників адипоцитами і преадипоцитами [178], що потенційно посилює інсулінорезистентність [160, 197, 254]. У свою чергу, відомо, що дія цГМФ дещо урівноважується НУП В-типу, хоча й він володіє незначними вазодилататорними властивостями [140]. НУП є гормоном, який декретується кардіоміоцитами шлуночків серця у відповідь на розтягування, зумовлене збільшенням об'єму крові у шлуночках. Серед його впливів – послаблення секреції альдостерону в корі надниркових залоз, збільшення вмісту внутрішньоклітинного цГМФ, який індукує фосфорилування гормоночутливої ліпази і периліпіну А через активацію цГМФ-залежної протеїнкінази-I, реабсорбції натрію в дистальних звивистих каналцях і кортикальних збірних трубочках нефрона за допомогою цГМФ-залежного фосфорилування епітеліальних натрієвих каналів [235], підвищення тиску в капілярах шлуночків, а отже, й ШКФ, інгібування утворення реніну шляхом інгібування активності РААС, розслаблення гладеньких м'язів артеріол. Доведено, що оксидативний стрес, який посилюється у хворих на ЦП, як і вміст мозкового НУП, є достовірним маркером лівошлуночкової дисфункції [233]. За результатами проведеного дослідження з'ясовано, що з декомпенсуванням ЦП достовірно ($p < 0,001$) збільшується і вміст мозкового НУП наслідком чого є різка вазодилатація судин через його дію на рецептори, що містяться у їх м'язовому шарі. Отже, через дисбаланс вазоактивних субстанцій у хворих на ЦП виникає ендотеліальна дисфункція.

Оцінка стану ВНС у хворих на ЦП за допомогою вивчення варіабельності ЧСС, показників часового (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50 %, CV) та спектрального аналізу (TP, VLF, VLF %, LF, LF %, HF, HF %, LF/HF) методом реєстрації ВСР підтвердила порушення стану ВНС у хворих на ЦП та переважання впливу симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним із прямо пропорційним посиленням нейрогуморальних впливів відповідно до тяжкості ЦП, що є однією з патогенетичних ланок порушення регуляції судинного

тону та балансу гуморальних чинників. Внаслідок виникнення локальної вазоконстрикції з подальшою компенсаторною периферійною вазодилатацією [241] і активацією ПСНС компенсаторно у хворих на ЦП виникає гіперактивність РААС, зумовлена гіпоперфузією нирок внаслідок неадекватної периферійної вазодилатації, гіпотонії з утворенням надмірної кількості реніну [226, 266], ангіотензину II й альдостерону, в результаті чого відбувається активація СНС [204, 259]. Як наслідок, посилюється утворення адреналіну, норадреналіну, ацетилхоліну, проте через ендотеліальну дисфункцію рецептори ендотеліоцитів стають нечутливими до них і регуляція процесів переходить на нейрогуморальний рівень.

Провівши паралелі між визначеними показниками ендотеліальної дисфункції та стану редокс-системи, можна стверджувати, що зі збільшенням вмісту продукту пероксидного окиснення ліпідів МДА в сироватці крові достовірно збільшується вміст НУП ($r = 0,34$; $p < 0,05$), альдостерону ($r = 0,30$; $p < 0,05$), маркера кількості вазодилатора оксиду азоту – цГМФ ($r = 0,25$; $p < 0,05$), Е-1 ($r = 0,27$; $p < 0,05$), реніну ($r = 0,27$; $p < 0,05$). Зі зменшенням вмісту антиоксидантного ферменту КАТ достовірно збільшується вміст 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 ($r = -0,22$; $p < 0,05$).

Таким чином, одночасне збільшення вмісту вказаних ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій і вмісту МДА, як маркера оксидативного стресу з паралельним зменшенням кількості антиоксидантного фермента КАТ підтверджує можливий причинно-наслідковий зв'язок між ними, а отже й виникненням ендотеліальної дисфункції.

За результатами опрацювання показників ВСР, а саме – часового аналізу до навантаження, виявлено, що вміст МДА негативно корелює з показниками RRNN ($r = -0,30$; $p < 0,01$), SDNN ($r = -0,46$; $p < 0,001$), RMSSD ($r = -0,38$; $p < 0,001$), pNN 50% ($r = -0,19$; $p > 0,05$), CV ($r = -0,47$; $p < 0,001$). Це може свідчити про те, що з наростанням тяжкості ЦП у зв'язку зі збільшенням вмісту прооксиданта МДА, а отже, й оксидативного стресу, виникає порушення ВНС.

Це підтверджується і тим, що вміст КАТ позитивно корелює з показниками RRNN ($r = 0,22$; $p > 0,05$), SDNN ($r = 0,42$; $p < 0,001$), RMSSD ($r = 0,42$; $p < 0,001$), pNN50 % ($r = 0,1$; $p > 0,05$), CV ($r = 0,46$; $p < 0,001$).

Результати вивчення кореляційних взаємозв'язків показників спектрального аналізу ВСР показали, що вміст МДА негативно корелює з TP ($r = -0,43$; $p < 0,001$), HF ($r = -0,38$; $p < 0,001$), LF ($r = -0,41$; $p < 0,001$), VLF ($r = -0,38$; $p < 0,001$), LF/HF ($r = -0,11$; $p > 0,05$), %VLF ($r = -0,33$; $p < 0,01$), %LF ($r = -0,25$; $p < 0,05$), %HF ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Вміст КАТ, своєю чергою, позитивно корелює з TP ($r = 0,41$; $p < 0,001$), HF ($r = 0,38$; $p < 0,001$), LF ($r = 0,36$; $p < 0,01$), VLF ($r = 0,42$; $p < 0,001$), LF/HF ($r = 0,18$; $p > 0,05$), % VLF ($r = -0,28$; $p < 0,05$), % LF ($r = 0,14$; $p > 0,05$), % HF ($r = 0,26$, $p < 0,05$).

За результатами аналізу показників часового аналізу ВСР після навантаження виявлено, що вміст МДА негативно корелював з CV ($r = -0,29$; $p < 0,05$), а вміст КАТ позитивно корелював з SDNN ($r = 0,23$, $p < 0,05$) та CV ($r = 0,29$; $p < 0,05$), що свідчить про зниження активності антиоксидантної системи, а отже, і її захисної дії та активізації прооксидантного впливу з ушкодженням ВНС.

Результати вивчення кореляційних взаємозв'язків показників спектрального аналізу ВСР після навантаження показали, що вміст КАТ позитивно корелює з TP ($r = 0,24$; $p < 0,05$), LF ($r = 0,28$; $p < 0,05$), VLF ($r = 0,23$; $p < 0,05$), що підтверджує патогенетичний зв'язок між змінами у редокс-гомеостазі та ураженням ВНС у хворих на ЦП.

Дослідивши стан ВНС до і після навантаження, можна стверджувати, що вказані зміни показників ВСР та значимість їх кореляційних зв'язків з вмістом МДА й КАТ підтверджують патогенетичний зв'язок між порушеннями редокс-гомеостазу та ураженням ВНС у хворих на ЦП, а 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 NO, цГМФ, Е-1, ангіотензину II, альдостерону, що призводять до ендотеліальної дисфункції, та супроводжується дисбалансом у ВНС, з переважанням впливу симпатичного відділу над парасимпатичним, що підтверджено зміною часових і спектральних показників ВСР. Проте реалізація домінуючого впливу симпатичної ланки ВНС – симпатикотонія, поряд із розбалансуванням у системі місцевих ендотелійзалежних сполук, мінімізується за рахунок зменшення чутливості рецепторів судин до вазоконстрикторів, у тому числі й до нейромедіаторів.

Аналіз змін редокс-гомеостазу залежно від ураження власне печінки у хворих на цироз не виявив достовірності між умістом МДА чи КАТ та наявністю синдромів, але її виявлено під час підрахунку СТУП – інтегративного показника, який комплексно оцінює стан печінки – вміст МДА у хворих на ЦП із СТУП III був достовірно більшим, ніж у хворих із I та II ступенями ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), а вміст КАТ – достовірно меншим ($p < 0,01$) у хворих на ЦП із СТУП III, ніж у хворих із СТУП II, що підтверджує наростання порушень редокс-гомеостазу з наростанням тяжкості ураження печінки.

Водночас відомо, що результатом ендотеліальної та вегетативної дисфункцій у хворих на ЦП стають синтропічні ураження, частота яких теж нарастає з наростанням тяжкості ЦП. Зокрема серед них виявлено ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, порушення ритму серця, артеріальну гіпотензію, ПЕ, ГПС, ГРС, коагулопатію, остеопороз, з яких найчастіше – ВРВС, ГПС та коагулопатію [1, 2, 11]. А оскільки можливим тригером виникнення дисбалансу ендотеліальної функції та порушень автономної нервової системи, як доведено, є оксидативний стрес, власне АФК-зумовлена ендотеліальна та вегетативна дисфункції стають можливим пусковим механізмом появи позапечінкових 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 в редокс-системі – достовірним ($p < 0,05$) збільшенням вмісту МДА та зменшенням вмісту КАТ, що підтверджує їх можливий причинно-наслідковий зв'язок. Із наростанням тяжкості ЦП, а також дисбалансу в системі про- і антиоксидантів зростає тяжкість синтропій. Виявлено, що зі збільшенням вмісту МДА достовірно наростає тяжкість ВРВС ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ЦГП ($r = 0,34$; $p < 0,01$), ВРГВ ($r = 0,26$; $p < 0,05$); ЦКМП ($r = 0,39$; $p < 0,001$); ГПС ($r = 0,6$; $p < 0,001$); ПЕ ($r = 0,24$; $p < 0,05$); остеопорозу ($r = 0,53$; $p < 0,001$), а зі зменшенням вмісту КАТ наростає тяжкість ВРВС ($r = -0,30$; $p < 0,01$), ЦГП ($r = -0,31$; $p < 0,01$), ВРГВ ($r = -0,32$; $p < 0,01$); ЦКМП ($r = 0,24$; $p < 0,05$); артеріальної гіпотензії ($r = -0,26$; $p < 0,05$); ГПС ($r = -0,54$; $p < 0,001$); остеопорозу ($r = -0,47$; $p < 0,001$).

У зв'язку з необхідністю комплексної оцінки стану редокс-системи нами запропоновано розраховувати комплексний показник оцінки стану системи про- і антиоксидантів – ІРГ – співвідношення вмісту КАТ до МДА.

Результати обчислення свідчать, що у переважної кількості хворих на ЦП (71 особа, що становить 94,7 % усіх, залучених у дослідження) є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують хворі (66 осіб, що становить 88,0 % від усіх 75 хворих, залучених у дослідження) з ознаками переваги у системі прооксидантів та послабленням активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення ІРГ зменшується з наростанням тяжкості ЦП.

Підсумувавши отримані результати, синтезувавши їх з інформацією з сучасної літератури [55, 72, 112, 132, 217], ми модифікували стандартний комплекс лікування хворих на ЦП зі зменшеним ІРГ – із призначенням антиоксидантів (лікарського засобу, який містить ретинолу пальмітат (вітаміну А) 100000 МО та α -токоферолу ацетат (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 – по 1 табл./дн. внутрішньо після їди щодня упродовж двох місяців. Адже вітамін Е допомагає зменшити апоптоз, відновити редокс-статус, сприяючи зменшенню вмісту МДА в

сироватці крові та збільшенню вмісту сироваткового оксиду азоту, вітаміну С і активності еритроцитарних супероксиддисмутази й КАТ у крові хворих. Вітамін Е діє синергічно з вітаміном С, який, своєю чергою, поглинає багато фізіологічно важливих АФК, інактивуючи супероксидний, гідроксильний аніони та пероксидний радикал, гіпохлорит і синглетний кисень. Поряд із цим виражений антиоксидантний ефект вітаміну С виявляється тільки в разі його поєднання з α -токоферолом, оскільки останній елімінує вільні радикали, що утворюються в реакціях аскорбатстимульовального пероксидного окиснення ліпідів. Мікроелемент селен відіграє важливу антиоксидантну роль, будучи компонентом селенопротеїнів у захисті від оксидативного стресу, ініційованого надлишком АФК та реактивних сполук азоту, а також антиоксидантних ферментів, таких як глутатіонпероксидаза, тіоредоксинредуктаза та йодотиронінові діодінази. Тобто сумарна антиоксидантна дія медикаментів здатна поліпшити, а в деяких випадках нормалізувати редокс-гомеостаз у хворих на ЦП.

З метою оцінки ефективності проведеного лікування усім хворим визначали вміст МДА і КАТ з розрахунком ІРГ через два місяці після початку лікування.

Зокрема, варто акцентувати на категорії хворих зі зменшеним ІРГ до лікування, адже власне їм були призначені антиоксиданти у складі стандартного комплексного модифікованого лікування. Відповідно до отриманих результатів, хворих на ЦП з показником $\text{ІРГ} < 7,6$ після лікування стало достовірно (на 18,7 %; $p < 0,05$) менше, а його абсолютне значення було достовірно більшим як в цілому (1,4 (0,7; 3,5); 3,4 (2,1; 5,6); $p < 0,001$), так і з урахуванням критеріїв тяжкості ЦП за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh у хворих класу А (3,3 (1,7; 3,9); 4,6 (2,9; 6,4); $p < 0,05$), В (1,8 (0,8; 3,9); 4,6 (3,5; 6,4); $p < 0,001$) та С (0,8 (0,5; 1,5); 2,2 (1,7; 3,7); $p < 0,001$). Не менш важливим є і те, що в 14 хворих із цієї групи після диференційованого комплексного лікування показник ІРГ (9,9 (9,4; 11,0) засвідчив про нормалізацію редокс-гомеостазу.

Оцінивши ефективність модифікованого лікування з включенням антиоксидантів для хворих зі зменшеним ІРГ, відмінного результату лікування не досягнуто в жодному з випадків. Позитивний результат виявлено у 55 хворих (83,33 %) (добрий зафіксовано у 14 хворих (21,21 %), задовільний – у 41 (62,12 %)), поганий – лише в 11 (16,67 %), дуже поганого результату лікування виявлено не було. Статистичний аналіз показав, що позитивний результат достовірно ($p < 0,001$) частіше спостерігався, ніж поганий. У підсумку можна стверджувати, що модифікована нами методика лікування з урахуванням виявлених патогенетичних особливостей стану редокс-гомеостазу дає позитивний результат.

Отже, отримані нами результати «об'єктивної» оцінки ефекту комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням порушень редокс-балансу свідчать, що використання запропонованого модифікованого нами комплексу лікування, яке враховує вплив оксидативного стресу на організм хворих на ЦП, як тригера виникнення ендотеліальної і вегетативної дисфункції, а отже, й синтропічних уражень, беручи до уваги їх причинно-наслідковий зв'язок, дає змогу поліпшити стан цієї категорії хворих, а на ранніх етапах хвороби – і запобігти ендотеліальному та вегетативному дисбалансу. Отже, отримані результати свідчать про доцільність призначення антиоксидантів у складі стандартного комплексного лікування, що 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.

Отже, цироз печінки залишається актуальною проблемою сучасної медицини та продовжує посідати перші позиції серед причин смертності працездатного населення головню через позапечінкові коморбідні синтропічні ураження внутрішніх органів та їх ускладнення, спричинені дисбалансом у вегетативній нервовій системі з переходом регулювання на нижчий

гуморально-метаболический рівень та ендотеліальною дисфункцією зі збільшенням вмісту як вазоконстриктивних, так і вазодилататорних сполук. Оксидативний стрес стає можливим тригерним механізмом виникнення порушень метаболізму вазоактивних субстанцій, зокрема, NO, ендотелінів, мозкового натрійуретичного пептиду, складових ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на цироз печінки та вегетативного дисбалансу. Через порушення редокс-гомеостазу, а саме збільшення вмісту малонового діальдегіду та зменшення вмісту каталази з наростанням тяжкості хвороби за критеріями C. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh, виникає ендотеліальна та вегетативна дисфункція з порушенням нормального обміну вазоактивних гуморально-метаболических речовин, симпатикотонією, вплив якої мінімізується за рахунок зменшення чутливості рецепторів судин до вазоконстрикторів, у тому числі й до нейромедіаторів, сигналізуючи про виникнення позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, які суттєво ускладнюють перебіг основної хвороби або й стають причиною летального кінця у хворих, часто працездатного віку. З метою оцінки порушень редокс-балансу рекомендовано розраховувати індекс редокс-гомеостазу і для хворих з його зменшенням застосовувати антиоксиданти у складі комплексного лікування цирозу печінки, ефективність якого цілком обґрунтовує необхідність його проведення.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення й нове розв'язання актуального наукового завдання – удосконалити діагностику, патогенетично обґрунтувати та підвищити ефективність лікування хворих з 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 власне 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 ($p < 0,001$), мозкового 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-вазодилаторів – 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 печінки 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 у лікувальний комплекс включати антиоксиданти – ретинолу пальмітат (вітаміну А) 100000 МО – 1 р./дн., α -токоферолу ацетат (вітаміну Е) 0,1 г – 1 р./дн. внутрішньо після їди щодня, аскорбінову кислоту 0,05 г – по 2 табл. 1 р./дн. внутрішньо після їди щодня, селен 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. 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(72):23-30.
3. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Толопко СЯ, Ферко МР. Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. 2019;4(28):18-27.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Абрагамович МО, Толопко СЯ, Фаюра ОП. Вміст деяких гуморально-метаболических вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та

- їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому. Львівський клінічний вісник. 2016;4:20-26.
8. 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.
 9. Абрагамович МО, Фаюра ОП. Дисхромії у пацієнтів з цирозом печінки у залежності від ступеня тяжкості захворювання за критеріями Чайлд-П'ю. В: Міжн. наук.-практ. конф. «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини». Львів, 2013 Черв 14-15. Львів; 2013. 56-61.
 10. Абрагамович МО, Ферко МР. Характеристика стану вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму. Львівський клінічний вісник, 2016;1(13):8-16.
 11. Абрагамович МО. Цироз печінки: характеристика соматичних поліорганних уражень і принципи диференційованого лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби». Львів, 2013.
 12. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Абрагамович УО, Фаюра ОП, Лещук ЯЛ, Ферко МР, Толопко СЯ, Фармага МЛ, Стах РЗ, винахідники; ЛНМУ 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.
 13. 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.
14. 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.
 15. 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 моніторування артеріального тиску й класу ураження печінки за С. G. Child - R. N. Pugh. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):43-51.
 16. Абрагамович ОО, Абрагамович МО. Показники ендотеліну-1 плазми крові у пацієнтів з дифузними ураженнями печінки. Практична медицина. 2011;17(4):99-103.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
20. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікації (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;4:56-64.
 21. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікації (повідомлення друге). Львівський клінічний вісник. 2016;1:31-39.
 22. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Лисак ЛФ, Довгань ЮП, Абрагамович УО, Толопко СЯ, Ферко МР, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб діагностики ступеня портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки (патент на корисну модель). Патент №73518, 25 Вер 2012.
 23. Альпидовский ВК, Халифа И. Анемия при циррозах печени. Вестник Российского университета дружбы народов. 2000;1:120-121.
 24. Андрейчин МА, Рябоконь ЮЮ. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну. Український хіміотерапевтичний журнал. 2012;3(26):8-14.
 25. Бабак ОЯ, Колесникова ЕВ, Дубров КЮ. Современные представления о цирротической кардиомиопатии. Український терапевтичний журнал. 2009;2:102-108.
 26. Баевский РМ. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. Клиническая информатика и телемедицина. 2004;1:54-64.
 27. Буеверов АО. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003;13(5):46-52.

28. Вейн МА, Вознесенская ТГ. Вегетативные расстройства. Мед. информ. агентство, 2008;749 с.
29. Гундерманн КЙ. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002;2:21-28.
30. Денесюк ВІ, Процюк РГ Впровадження діагностичних, прогностичних та лікувальних шкал з внутрішньої медицини у навчальний процес підготовки студентів і лікарів післядипломної освіти [Текст]: навч. посіб.; за ред. проф. В. І. Денесюка, проф. Р. Г. Процюка; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова, Каф. внутр. медицини №3. - Київ : Центр ДЗК, 2017. - 167 с.
31. Журавлёва ЛВ. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью, хроническими гепатитами и при их сочетании. Медицина сегодня и завтра. 2005;2:35-39.
32. Катеринчук ІП. Серцево-судинний континуум – від дисфункції ендотелію до судинних та позасудинних проявів атеросклерозу: завдання і можливості сімейного лікаря щодо профілактики, діагностики та лікування. Практична ангіологія. 2010;1(30).
33. Колесникова ЕВ. Урсодезоксихолевая кислота – «урсолизин»: применение в настоящем и будущем. Український терапевтичний журнал. 2008;4:96-101.
34. Коркушко ОВ, Писарук АВ, Шатило ВБ, Лишневская ВЮ, Чеботарев НД, Погорецкий ЮН. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты). К.: Ин-т геронтологии АМН Украины; 2002.191 с.
35. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1983;10:16-18.

36. Лиховский ОІ. Стан печінкової гемодинаміки у хворих на цироз печінки залежно від типу центральної гемодинаміки. Військова медицина України. 2003;3:86-91.
37. Медведєв ВС, Калимон ОР. Ультразвукова доплерографія в діагностиці синдрому портальної гіпертензії у хворих з цирозом печінки. Променева діагностика, променева терапія. 2006;3:15-21.
38. Митник ЗМ. Остеопороз та остеопенічний синдром при хронічних захворюваннях печінки: чинники ризику, механізми виникнення, діагностика, лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби». Івано-Франківськ, 2003:40.
39. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю».
40. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 286 від 07.06.2004 р. «Про вдосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України».
41. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»».
42. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 433 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»».
43. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»».
44. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»».

45. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 593 від 12.12.2004 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія»».
46. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 280 від 11.05.2011 р. «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Нефрологія»».
47. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»».
48. Парнес ЕЯ. Цирроз печени. Российский медицинский журнал 1999;1:45-51.
49. Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 р. № 246.
50. Тимбурлатов РР, Селезнев ЕИ. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лабораторное дело. 1981;4:209-211.
51. Ткач СМ. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. Здоровье Украины. 2009;6:7-10.
52. Фармага МЛ, Абрагамович МО, Ферко МР. Характеристика та особливості стану системи кровообігу у хворих на цирроз печінки як хвороби з поліорганным ураженням: патогенез; діагностика; принципи лікування її уражень (огляд літератури та опис клінічного випадку). Львівський клінічний вісник. 2017;2(18)-3(19):53-71.
53. Фаюра ОП, Старикович МО, Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Стойка РС, Кіт ЮЯ. Спектр ізоформ кортактину в сечі хворих на цирроз печінки та їх діагностична цінність як потенційного молекулярного

- маркера його тяжкості. Львівський клінічний вісник. 2019;2(26)-3(27):24-29.
54. Цівенко ОІ. Стан кардіогемодинаміки та метаболічні порушення при хронічних захворюваннях печінки алкогольного генезу в динаміці лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби». Х., 2002:21 с.
 55. Abdelazim SA, Darwish HA, Ali SA, Rizk MZ, Kadry MO. Potential antifibrotic and angiostatic impact of idebenone, carnosine and vitamin E in nano-sized titanium dioxide-induced liver injury. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35:2402-2411.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Tolopko SYa , Dovhan YP, Ferko MR, Fayura OP. Ultrasound Doppler-flowmetric signs of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome. *Gastroenterologia Polska*. 2013;20(4):139-142.
 60. 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.
61. 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.
 62. 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.
 63. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol*. 1998;27(3):232-235.
 64. Abudu N, Miller JJ, Attaelmannan M, Levinson SS. Vitamins in human arteriosclerosis with emphasis on vitamin C and vitamin E. *Clin Chim Acta*. 2004;339:11-25.
 65. Adikwu E, Deo O. Hepatoprotective effect of vitamin C (ascorbic acid). *Pharmacol Pharm*. 2013;4:84-92.
 66. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):1000-1007.
 67. Alexander V, Ivanov O, Khomich A, Birke B. Oxidative Stress in Hepatitis C Infection. *The Liver. Oxid Stress Diet Antioxidants*. 2018:1-13.
 68. Alizadeh AHM, Fatemi SR, Mirzaee V, Khoshbaten M, Talebipour B, Khoram ASZ, Haj-sheikh-oleslami F, Gholamreza-shirazi M, Zali MR. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12(12):1954-1956.

69. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *J Hepatology*. 1996;23(1):164-176.
70. Assimakopoulos SF, Gogos C, Labropoulou-Karatza C. Could antioxidants be the “magic pill” for cirrhosis-related complications? A pathophysiological appraisal. *Med Hypotheses*. 2011;77:419-423.
71. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J. Hepatol*. 2009;51:212-223.
72. Balasubramaniyan V, Wright G, Sharma V, Davies NA, Sharifi Y, Habtesion A, Mookerjee RP, Jalan R. Ammonia reduction with ornithine phenylacetate restores brain eNOS activity via the DDAH-ADMA pathway in bile duct-ligated cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302:G145-G152.
73. Bauer M, Bauer I, Sonin NV. Functional significance of endothelin B receptors in mediating sinusoidal and extrasinusoidal effects of endothelins in the intact rat liver. *Hepatology*. 2000;31(4):937-947.
74. Bhogal RH, Weston CJ, Curbishley SM, Adams DH, Afford SC. Autophagy: a cyto-protective mechanism which prevents primary human hepatocyte apoptosis during oxidative stress. *Autophagy*. 2012;8:545-558.
75. Bode C, Kugler V, Bode JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol*. 1987;4:8-14.
76. Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big picture. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(3 Suppl):S247-S253.
77. Boueiz A, Hassoun PM. Regulation of endothelial barrier function by reactive oxygen and nitrogen species. *Microvasc Res*. 2009;77:26-34.
78. Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51:699.

79. Burk RF, Hill KE, Motley AK, Byrne DW, Norsworthy BK. Selenium deficiency occurs in some patients with moderate-to-severe cirrhosis and can be corrected by administration of selenate but not selenomethionine: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:1126-1133.
80. Burton GW, Ingold KU. Autooxidation of biological molecules. The antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. *J Am Chem Soc.* 1981;103:6472-6477.
81. Campese VM, Ye S, Zhong H, Yanamadala V, Ye Z, Chiu J. Reactive oxygen species stimulate central and peripheral sympathetic nervous system activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(2):H695-703.
82. Cankurtaran M, Kav T, Yavuz B, Shorbagi A, Halil M, Coskun T. Serum vitamin-E levels and its relation to clinical features in nonalcoholic fatty liver disease with elevated ALT levels. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006;69:5-11.
83. Castells A, Saló J, Planas R, Quer JC, Ginès A, Boix J, Ginès P, Gassull MA, Terés J, Arroyo V. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology.* 1994;20:584.
84. Center SA. Metabolic, antioxidant, nutraceutical, probiotic, and herbal therapies relating to the management of hepatobiliary disorders. *Vet Clin N Am Small Anim Pract.* 2004;34:67-172.
85. Chatterjee R, Mitra A. An overview of effective therapies and recent advances in biomarkers for chronic liver diseases and associated liver cancer. *Int Immunopharmacol.* 2015;24:335-345.
86. Chen XM, Huang BQ, Splinter PL, Cao H, Zhu G, McNiven MA, LaRusso NF. *Cryptosporidium parvum* invasion of biliary epithelia requires host cell tyrosine phosphorylation of cortactin via c-Src. *Gastroenterology.* 2003;125:216-228.
87. Cheng C, van Haperen R, de Waard M, van Damme LC, Tempel D, Hanemaaijer L, van Cappellen GW, Bos J, Slager CJ, Duncker DJ, van der

- Steen AF, de Crom R, Krams R. Shear stress affects the intracellular distribution of eNOS: direct demonstration by a novel in vivo technique. *Blood*. 2005;106:3691-3698.
88. Child CG, Turcotte JG. "Surgery and portal hypertension". In Child CG (ed.). 1964. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders. pp. 50-64.
 89. Chrobot AM, Szaflarska-Szczepanik A, Drewa G. Antioxidant defense in children with chronic viral hepatitis B and C. *Med Sci Monit*. 2000;6:713-78.
 90. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8082-8091.
 91. Colle I, Van Steenkiste C, Geerts A, Van Vlierberghe H. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: what's new? *Acta Gastroenterol. Belg*. 2007;70(2):203-209.
 92. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, Stas S, Sowers JR. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(4):H2009-2023.
 93. Cosen-Binker LI, Kapus A. Cortactin: the gray eminence of the cytoskeleton. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:352-361.
 94. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2515-2532.
 95. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Gustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*. 2006;52:601-623.
 96. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidencebased approach. *Semin. Liver Dis*. 1999;19(4):475-505.
 97. Das KS, Balakrishnan V, Mukherjee S, Vasudevan DM. Evaluation of blood oxidative stress-related parameters in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Investig*. 2008;68:323-334.

98. Deger Y, Yur F, Ertekin A, Mert N, Dede S, Mert H. Protective effect of alpha-tocopherol on oxidative stress in experimental pulmonary fibrosis in rats. *Cell Biochem Funct.* 2007;25(6):633-637.
99. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2015;61:1740-1746.
100. Di Sario A, Candelaresi C, Omenetti A, Benedetti A. Vitamin E in chronic liver diseases and liver fibrosis. *Vitam Horm.* 2007;76:551-573.
101. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *J Surg Res.* 2011;167:96-112.
102. Dinda PK, Leddin DJ, Beck IT. Histamine is involved in ethanol-induced jejunal microvascular injury in rabbits. *Gastroenterology.* 1988;95:1227-1233.
103. Dudek SM, Jacobson JR, Chiang ET, Birukov KG, Wang P, Zhan X, Garcia JG. Pulmonary endothelial cell barrier enhancement by sphingosine 1-phosphate: roles for cortactin and myosin light chain kinase. *J Biol Chem.* 2004;279:24692-24700.
104. Duval F, Moreno-Cuevas JE, Gonzalez-Garza MT, Rodriguez-Montalvo C, Cruz-Vega DE. Protective mechanisms of medicinal plants targeting hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in liver fibrosis. *Chin Med.* 2014;9:27.
105. Fadaee ShB, Beetham KS, Howden EJ, Stanton T, Isbel NM, Coombes JS. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease, *Redox Report.* 2017;22(5):197-204.
106. 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; 2019.14.

107. Federico A, Conti V, Russomanno G, Dallio M. A Long-term Treatment with Silybin in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis Stimulates Catalase Activity in Human Endothelial Cells. *In Vivo*. 2017;31(4):609-618.
108. Festi D, Vestito A, Mazzella G, Roda E, Colecchia A. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. *Digestion*. 2006;73(1):94-101.
109. Frith J, Newton JL. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. *Hepat Med*. 2011;3:81-87.
110. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat* 2008;15(7):498-507.
111. Galicia-Moreno M, Rosique-Oramas D, Medina-Avila Z, Álvarez-Torres T, Falcón D, Higuera-de la tijera F, Béjar YL, Cordero-Pérez P, Muñoz-Espinosa L, Pérez-Hernández JL, Kershenobich D, Gutierrez-Reyes G. Behavior of Oxidative Stress Markers in Alcoholic Liver Cirrhosis Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2016, 2016:9370565.
112. García Ponce A, Citalán Madrid A, Vargas Robles H. Loss of cortactin causes endothelial barrier dysfunction via disturbed adrenomedullin secretion and actomyosin contractility. *Sci Rep*. 2016;6:29003.
113. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102:213-222.
114. Garcia-Tsao G. Bacterial translocation: Cause or consequence of decompensation in cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;34:150-155.
115. Gerbes AL, Gulberg V. Progress in treatment of massive ascites and hepatorenal Syndrome. *World J. Gastroenterol*. 2006;12(4):516-519.
116. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-1827.
117. Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N, Walther T, Sauerbruch T, Burrell LM, Angus PW. Activation of the MAS

- receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;145:874-884.e5.
118. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Fernández M, Bosch J, García-Pagán JC. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2008;47(4):1248-1256.
 119. Gracia-Sancho J, Russo L, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, Garcia-Cardena G, Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. *Gut*. 2011;60(4):517-524.
 120. Grander W, Eller P, Fuschelberger R, Tilg H. Bosentan treatment of portopulmonary hypertension related to liver cirrhosis owing to hepatitis C. *Europ. J. Clin. Invest*. 2006;36(3):67-70.
 121. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J. Clin. Gastroenterol*. 2005;39(4):S125-S130.
 122. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, Vilardell F, Mourelle M, Moncada S. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*. 1993;18:1139-1143.
 123. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2485-2490.
 124. Hennenberg M, Trebicka J, Biecker E. Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins. *Hepatology*. 2007;45(2):495-506.
 125. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Møller S. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J. Hepatol*. 2004;40(2):239-246.

126. Hill DB, Devalaraja R, Joshi-Barve S, Barve S, McClain CJ. Antioxidants attenuate nuclear factor-kappa B activation and tumor necrosis factor-alpha production in alcoholic hepatitis patient monocytes and rat Kupffer cells, in vitro. *Clin Biochem.* 1999;32:563-570.
127. Hosomi A, Arita M, Sato Y, Kiyose C, Ueda T, Igarashi O, Arai H, Inoue K. Affinity for α -tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS Lett.* 1997;409:105-108.
128. Houglum K, Venkataramani A, Lyche K, Chojkier M. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1997;113:1069-1073.
129. Huang ML, Chiang S, Kalinowski DS, Bae DH, Sahni S, Richardson DR. The Role of the Antioxidant Response in Mitochondrial Dysfunction in Degenerative Diseases: Cross-Talk between Antioxidant Defense, Autophagy, and Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:6392763.
130. Hutcheson IR, Griffith TM. Mechanotransduction through the endothelial cytoskeleton: mediation of flow - but not agonist-induced EDRF release. *Br J Pharmacol.* 1996;118:720-726.
131. Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50:621-628.
132. International Working Party. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party supported by the World Congresses of gastroenterology, Los Angeles 1994. *Amer J Gastroenterol.* 1994;89:177-181.
133. Ishikawa T, Seki K. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):30.
134. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver disease: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006;43(2):121-131.

135. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol.* 2007;46(5):927-934.
136. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(10):S288-S294.
137. Jiang ZY, Zhou QL, Chatterjee A, Feener EP, Myers MG, White MF, King GL. Endothelin-1 modulates insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *Diabetes.* 1999;48:1120-1130.
138. Juan CC, Fang VS, Huang YJ, Kwok CF, Hsu YP, Ho LT. Endothelin-1 induces insulin resistance in conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 227:694-699.
139. Kamath PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(3):253-255.
140. Kansagra C, Kumar A, Abhisheka T, Joshi N, Sukanya B, Sandip S, Nikhil S, Runal V. NT Pro-BNP Levels in Patients With Cirrhosis: Correlation With Cardiovascular Dysfunction and Severity of Disease. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):214.
141. Karabulut AB, Gui M, Karabulut E, Kiran TR, Ocak SG, Otlu O. Oxidant and antioxidant activity in rabbit livers treated with zoledronic acid. *Transplant Proc.* 2010;42:3820-3822.
142. Karabulut A, Iltumur K, Yalcin K. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. *Echocardiography.* 2006;23(4):271-278.
143. Kaur J, Shalini S, Bansal MP. Influence of vitamin E on alcohol-induced changes in antioxidant defenses in mice liver. *Toxicol Mech Methods.* 2010;20:82-89.
144. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible

- involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem.* 1993;213(2):815-823.
145. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatol.* 2008;48(1):196-203.
 146. Kim CH, Zou YN, Kim DH, Kim ND, Yu BP, Chung HY. Proteomic analysis of nitrated and 4-hydroxy-2-nonenal modified serum proteins during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:332-338.
 147. Knapp LT, Klann E. Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: contributory or inhibitory? *J Neurosci Res.* 2002;70:1-7.
 148. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig Dis Scien.* 2012;57(2):516-523.
 149. Krug S, Seyfarth HJ, Hagendorff A. Inhaled iloprost for hepatopulmonary syndrome: improvement of hypoxemia. *Europ J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(12):1140-1143.
 150. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003;300:1439-1443.
 151. Kwok W, Clemens MG. Targeted mutation of Cav-1 alleviates the effect of endotoxin in the inhibition of ET-1-mediated eNOS activation in the liver. *Shock.* 2010;33(4):392-398.
 152. Kwok W, Lee SH, Culberson C, Korneszczuk K, Clemens MG. Caveolin-1 mediates endotoxin inhibition of endothelin-1-induced endothelial nitric oxide synthase activity in liver sinusoidal endothelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297(5):G930-G939.
 153. Lee JY, Koga H, Kawaguchi Y, Tang W, Wong E, Gao YS, Pandey UB, Kaushik S, Tresse E, Lu J, Taylor JP, Cuervo AM, Yao TP. HDAC6 controls

- autophagosome maturation essential for ubiquitin-selective quality-control autophagy. *EMBO J*. 2010;29:969-980.
154. Lee KC, Ying-Ying Y, Ying-Wen W, Lee FY, Loong CC, Hou MG, Lin HC, Lee SD. Increased Plasma Malondialdehyde in Patients with Viral Cirrhosis and Its Relationships to Plasma Nitric Oxide, Endotoxin, and Portal Pressure. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009;55:2077-2085.
 155. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132:27-42.
 156. Li H, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol*. 2018;24(47):5297-5311.
 157. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang Z-J, Lao L, Wong C-W, Feng Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):26087-26124.
 158. Li Y, Liu J, Zhan X. Tyrosine phosphorylation of cortactin is required for H₂O₂-mediated injury of human endothelial cells. *J Biol Chem*. 2000;275(47):37187-37193.
 159. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A, Parrinello G, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Cammà C, Craxì A, Paterna S, Pinto A. Clinical Trial: High-dose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:227.
 160. Liu W, Phang, JM. Proline dehydrogenase (oxidase), a mitochondrial tumor suppressor, and autophagy under the hypoxia microenvironment. *Autophagy*. 2012;8:1407-1409.
 161. Lluch P, Mauricio MD, Vila JM, Segarra G, Medina P, Del Olmo JA, Rodrigo JM, Serra MA. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006;231:70-75.

162. Lluch P, Segarra G, Medina P. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(32):9466-9475.
163. Locatelli F, Del Vecchio L, Cavalli A. Inhibition of the renin-angiotensin system in chronic kidney disease: a critical look to single and dual blockade. *Nephron Clin Pract*. 2009;113:286-293.
164. Luo X, Wang D, Zhu X, Wang G, You Y, Ning Z, Li Y, Jin S, Huang Y, Hu Y, Chen T, Meng Y, Li X. Autophagic degradation of caveolin-1 promotes liver sinusoidal endothelial cells defenestration. *Cell Death Dis*. 2018;9:576.
165. Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M, Teoh H, Hess DA, Verma S. Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2018;(6):861-870.
166. MacGrath SM, Koleske AJ. Cortactin in cell migration and cancer at a glance. *J Cell Sci*. 2012;125(7):1621-1626.
167. MacMicking JD, Nathan C, Hom G, Chartrain N, Fletcher DS, Trumbauer M, Stevens K, Xie QW, Sokol K, Hutchinson N. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell*. 1995;81:641-650.
168. Malliani A. Heart rate variability: from bench to bedside. *Europ. J. Int. Med*. 2005;16(7):12-20.
169. Mallikarjuna K, Shanmugam KR, Nishanth K, Wu MC, Hou CW, Kuo CH, Reddy KS. Alcohol-induced deterioration in primary antioxidant and glutathione family enzymes reversed by exercise training in the liver of old rats. *Alcohol*. 2010;44:523-529.
170. Mani AR, Montagnese S, Jackson CD. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(2):G330-G338.

171. Mari M, Colell A, Morales A, VonMontfort C, Garcia-Ruiz, Fernández-Checa JC. Redox control of liver function in health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12:1295-1331.
172. Mari M, Morales A, Colell A, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:2685-2700.
173. Masalkar PD, Abhang SA. Oxidative stress and antioxidant status in patients with alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta*. 2005;355:61-65.
174. Matei V, Rodríguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, Colomer D, Fernández M, Bosch J, Garcia-Pagán JC. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl₄ cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44:44-52.
175. Matei V, Rodríguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, García-Calderó H, Fernández M, Bosch J, Garcia-Pagán JC. Three-day tetrahydrobiopterin therapy increases in vivo hepatic NOS activity and reduces portal pressure in CCl₄ cirrhotic rats. *J Hepatol* 2008;49:192-197.
176. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I. Gastric lesions in portal hypertension: Inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut*. 1985;26:1226-1232.
177. McDermott VG, England RE, Newman GE. Case report: bleeding gastric varices secondary to splenic vein thrombosis successfully treated by splenic artery embolization. *Br J Radiol*. 1995;68:928.
178. Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol. Clin North Amer*. 2010;39(3):681-695.
179. Mittler R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends Plant Sci*. 2002;7:405-410.
180. Mizuno K, Ueno Y. Autonomic Nervous System and the Liver. *Hepatology Research*. 2017;47:160-165.
181. Møller S. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol*. 1997;17(6):505-519.

182. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22(1):88-95.
183. Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease. *Gut*. 2004;531-559.
184. Morales-Ruiz M, Jimenez W, Perez-Sala D, Ros J, Leivas A, Lamas S, Rivera F, Arroyo V. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 1996;24:1481-1486.
185. Moreau R, Nguyen BT, Doneanu CE, Hagen TM. Reversal by aminoguanidine of the age-related increase in glycooxidation and lipoxidation in the cardiovascular system of Fischer 344 rats. *Biochem Pharmacol*. 2005;69:29-40.
186. Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact*. 2011;193:225-231.
187. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of patients for liver transplantation. *Hepatol*. 2005;47(6):1407-1432.
188. Neef M, Biecker E, Heller J. Portal hypertension is associated with increased mRNA levels of vasopressor G-protein-coupled receptors in human hepatic arteries. *Europ J Clin Invest*. 2003;33(3):249-255.
189. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Leeuwen PA. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis. *Clin Nutr* 2003;22:99-104.
190. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009;47:469-484.
191. N'Kontchou G, Seror O, Bourcier V. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:179.

192. Ocel JJ, Edwards WD, Tazelaar HD. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clin. Proc.* 2004;79(4):492-450.
193. Osman HG, Gabr OM, Lotfy S, Gabr S. Serum levels of bcl-2 and cellular oxidative stress in patients with viral hepatitis. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25:323-329.
194. Ou HY, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Concejero AM, Chen CL, Cheng YF. Emergency splenic arterial embolization for massive variceal bleeding in liver recipient with left-sided portal hypertension. *Liver Transpl.* 2005;11:1136.
195. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:18-35.
196. Palm F, Onozato ML, Luo Z, Wilcox CS. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): Expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H3227-H3245.
197. Pålsson B, Hallén M, Forsberg AM, Alwmark A. Partial splenic embolization: long-term outcome. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;387:421.
198. Park JK, Ki MR, Lee HR, Hong IH, Ji AR, Ishigami A. Vitamin C deficiency attenuates liver fibrosis by way of up-regulated peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression in senescence marker protein 30 knockout mice. *Hepatology.* 2010;51:1766-77.
199. Passarella M, Fallon MB, Kawut SM. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis.* 2006;10(3):653-663.
200. Poo JL, Gongora J, Sanchez-Avila F. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol.* 2006;5(4):281-288.

201. Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Porres-Munoz M, Bracamontes F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cir Cir.* 2007;75(2):123-130.
202. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361-431.
203. Pugsley MK. The angiotensin-II (AT-II) receptor blocker olmesartan reduces renal damage in animal models of hypertension and diabetes. *Proc West Pharmacol Soc.* 2005;48:35-38.
204. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996;97:1916-1923.
205. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;139:186-193.
206. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-276.
207. Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolocci N, Feelisch M, Fukuto J, Wink DA. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biol Chem.* 2004;385:1-10.
208. Riordan SM, Skinner N, Nagree A, McCallum H, McIver CJ, Kurtovic J, Hamilton JA, Bengmark S, Williams R, Visvanathan K. Peripheral blood mononuclear cell expression of toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37:1154-1164.
209. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 1997;337(7):473-479.

210. Rockey DC. Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy. *Gastroenterology*. 2000;118:1261-1265.
211. Rosemurgy AS, Goode SE, Zwiebel BR, Black TJ, Brady PG. A prospective trial of transjugular intrahepatic portasystemic stent shunts versus small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunts in the treatment of bleeding varices. *Ann Surg*. 1996;224:378.
212. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/Management. Eds.: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, WB Saunders, Philadelphia 2002:1517.
213. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis*. 1997;17:163.
214. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: Common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26:30-46.
215. Salerno F, Gerbes A, Ginès. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56(9):1310-1318.
216. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Liver disease and osteoporosis. *Nutr. Clin. Pract*. 2006;21(3):273-278.
217. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-851.
218. Searles CD, Ide L, Davis ME, Cai H, Weber M. Actin cytoskeleton organization and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase during cell growth. *Circ Res*. 2004;95:488-495.
219. Sessa WC. eNOS at a glance. *J Cell Sci*. 2004;117(12):2427-2429.
220. Shah R, Mahour GH, Ford EG, Stanley P. Partial splenic embolization. An effective alternative to splenectomy for hypersplenism. *Am Surg*. 1990;56:774.

221. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, Sessa WC. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest.* 1997;100(11): 2923-2930.
222. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa WC, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroent.* 1999;117(5):1222-1228.
223. Shentu TP, He M, Sun X, Zhang J, Zhang F, Gongol B, Marin TL, Zhang J, Wen L, Wang Y, Geary GG, Zhu Y, Johnson DA, Shyy JY. AMP-Activated Protein Kinase and Sirtuin 1 Coregulation of Cortactin Contributes to Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(12):2358-2368.
224. Sherlock S. Disorders of the liver and the biliary system / S. Sherlock. - 8 ed. - Oxford: Blackwell. 1989;8:82-86.
225. Shihata WA, Putra MRA, Chin-Dusting JPF. Is There a Potential Therapeutic Role for Caveolin-1 in Fibrosis? *Front. Pharmacol.* 2017;567:1-8.
226. Shim KY, Eom YW, Kim MY, Kang SH, Baik SK. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. *Korean J Intern Med.* 2018;33(3):453-461.
227. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002;51(6):853-859.
228. Shrestha B, Prasai PK, Kaskas AM, Khanna A, Letchuman V, Letchuman S, Alexander JS, Orr AW, Woolard MD, Pattillo CB. Differential arterial and venous endothelial redox responses to oxidative stress. *Microcirculation.* 2018;25(7):e12486.
229. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:1315-1321.

230. Simões E Silva AC, Miranda AS, Rocha NP, Teixeira AL. Renin angiotensin system in liver diseases: Friend or foe? *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3396-3406.
231. Singal AK, Jampana SC, Weinman SA. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int.* 2011;31:1432-1448.
232. Siqueira C, de Moura MC, Pedro AJ, Rocha P. Elevated nitric oxide and 3',5'-cyclic guanosine monophosphate levels in patients with alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:236-242.
233. Szczurek W, Szygula-Jurkiewicz B. Oxidative stress and inflammatory markers - the future of heart failure diagnostics? *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2015;12(2):145-149.
234. Tain YL, Kao YH, Hsieh CS, Chen CC, Sheen JM, Lin IC, Huang LT. Melatonin blocks oxidative stress-induced increased asymmetric dimethylarginine. *Free Radic Biol Med.* 2010;49:1088-1098.
235. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M. "Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* April 2000. 97;(8):4239-4244.
236. Tanoue K, Hashizume M, Wada H. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: A prospective study. *Gastrointest. Endosc.* 1992;38:582-585.
237. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharm.* 2003;57:134-144.
238. Testino G, Ferro C, Sumberaz A. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterol.* 2003;50(54):1753-1755.

239. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol.* 2010;53(5):976-980.
240. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med.* 2008;13:102-108.
241. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383(9930):1749-1761.
242. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol.* 2015;7(3):443-459.
243. Vásquez-Vivar J, Whitsett J, Martásek P, Hogg N, Kalyanaraman B. Reaction of tetrahydrobiopterin with superoxide: EPR-kinetic analysis and characterization of the pteridine radical. *Free Radic Biol Med.* 2001;31:975-985.
244. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci.* 2004;106:261-268.
245. Weiskirchen R. Hepatoprotective and Anti-fibrotic Agents: It's Time to Take the Next Step. *Front Pharmacol.* 2016;6:303.
246. Wiest R, Tsai M, Groszmann R. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *J Gastroenterol.* 2001;120(4):975-983.
247. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Amer. J. Med.* 1977;63(5):746-754.
248. Wong F, Liu P, Lilly L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clinical Science.* 1999;97(3):259-267.

249. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):621-628.
250. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, Gines P. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut*. 2012;61:108.
251. Wong F. Drug Insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(1):43-51.
252. Wong F. The renal sympathetic and renin-angiotensin response to lower body negative pressure in well-compensated cirrhosis. *Gastroenterol* 1998;155(2):397-405.
253. Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2009;29:141-154.
254. Xu RY, Liu B, Lin N. Therapeutic effects of endoscopic variceal ligation combined with partial splenic embolization for portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1072.
255. Xu XM, Zhou XY, Li XY, Guo J, Wang HZ, Li Y, Yang CC, Liu TH, Cai JP. Increased oxidative damage of RNA in liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *Free Radic Res*. 2018;52(4):426-433.
256. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-415.
257. Yazar E, Konyalioglu S, Col R, Osman Birdane Y, Levent Bas A, Elmas M. Effects of vitamin E and prednisolone on some oxidative stress markers in endotoxemic rabbits. *Revue Méd Vét*. 2004;155(11):538-542.
258. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(7):1115-1120.

259. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001;34:745-750.
260. Zamirian M, Aslani A, Shahrzad S. Left atrial volume: a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Amer J Gastroenterol.* 2007;102(7):1392-1396.
261. Zampino R, Marrone A, Rinaldi L, Guerrera B, Nevola R, Boemio A, Iuliano N, Giordano M, Passariello N, Sasso FC, Albano E, Adinolfi LE. Endotoxemia contributes to steatosis, insulin resistance and atherosclerosis in chronic hepatitis C: the role of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. *Infection.* 2018;46(6):793-799.
262. Zhang J, Ling Y, Tang L, Luo B, Chacko BK, Patel RP, Fallon MB. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome. *J Appl Physiol.* 2007;102(3):949-955.
263. Zhang J, Yang W, Hu B, Wu W, Fallon MB. Endothelin-1 activation of the endothelin B receptor modulates pulmonary endothelial CX3CL1 and contributes to pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome. *Amer J Pathol.* 2014;184:1706-1714.
264. Zhang M, Song G, Minuk GY. Effects of hepatic stimulator substance, herbal medicine, selenium/vitamin E, and ciprofloxacin on cirrhosis in the rat. *Gastroenterology.* 1996;110:1150-1155.
265. Zhou C, Lai Y, Huang P, Xie L, Lin H, Zhou Z, Mo C, Deng G, Yan W, Gao Z, Huang S, Chen Y, Sun X, Lv Z, Gao L. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress. *Life Sci.* 2019;216:305-312.
266. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7312-7324.

ДОДАТКИ

Додаток А

Наказ про створення Гепатологічного центру

Львівська обласна
клінічна лікарня

НАКАЗ № 139

від 26 06 2006р.

„Про створення
Гепатологічного
Центру”

Львівський національний
медичний університет
ім. Д.Галицького

НАКАЗ № 134-г

від 26 06 2006р.

З метою покращення надання медичної допомоги пацієнтам із захворюванням гепатобіліарної системи та у відповідності до наказу МОЗ України №174 від 05.06.1997р. „Про затвердження Положення про клінічний лікувально-профілактичний заклад охорони здоров'я”

наказуємо:

1. На базі кафедри шпитальної терапії Львівського національного медичного університету ім.Д.Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні створити Гепатологічний Центр, без зміни штатного розпису.
2. Адміністративне керівництво Гепатологічним Центром здійснювати завідувачу гастроентерологічного відділення ЛОКЛ Лисак Л.Ф., на громадських засадах.
3. Науково-методологічне керівництво Гепатологічним Центром здійснювати завідувачу кафедри шпитальної терапії ЛНМУ ім. Д.Галицького проф. Абрагамовичу О.О., на громадських засадах.



Лікувальний заклад ЛОКЛ

Лемішко О.Б.



Ректор ЛНМУ ім.Д.Галицького

Зіменковський Б.С.

Юрисі

Додаток Б

Таблиці

Таблиця Б.6.1 – Частота синтропічних уражень та вмісту малонового діальдегіду і каталази у хворих на цироз печінки залежно від його тяжкості за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Синтро- пічні ураження; МДА, мкмоль/л; М ± σ; КАТ, Од/мл; Ме (25,0 %; 75,0 %)	Хворі на ЦП; n=75		Класи тяжкості ЦП за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh						Достовірність, p		
			А		В		С		А vs В	В vs С	А vs С
	N	%	N	%	N	%	N	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ВРВС	74	98,7	19	25,7	29	39,2	26	35,1	>0,05	>0,05	>0,05
МДА	8,42±3,51		5,22±1,94		8,37±2,59		10,82±3,48		<0,001	<0,01	<0,001
КАТ	14, 5 (8,41; 27,70)		26,5 (17,04; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		<0,05	<0,01	<0,001
ЦГП	66	88,0	13	19,7	27	40,9	26	39,4	<0,05	>0,05	<0,05
МДА	8,83±3,44		5,49±1,85		8,52±2,61		10,82±3,48		<0,001	<0,01	<0,001
КАТ	14,5 (8,41; 27,70)		26,5 (17,04; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		<0,05	<0,01	<0,01
ВРГВ	58	77,3	9	15,5	22	37,9	27	46,6	<0,05	<0,05	<0,001
МДА	9,03±3,83		4,89±2,27		8,16±2,55		11,12±3,77		<0,01	p<0,01	<0,001
КАТ	14,5 (8,42; 27,70)		35,00 (23,16; 74,06)		17,00 (6,98; 30,31)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	<0,01	<0,0 01
ЦКМП	28	37,3	5	17,9	7	25,0	16	57,1	>0,05	<0,01	<0,05
МДА	10,00±3,73		5,37±1,66		9,67±2,91		11,59±3,32		<0,01	>0,05	<0,001

Продовження табл. Б.6.1

1	2		3		4		5		6	7	8
КАТ	14,26 (8,33; 24,66)		24,66 (12,49; 43,60)		18,66 (6,31; 29,84)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	>0,05	<0,05
КАТ	14,5 (8,42; 27,70)		35,00 (23,16; 74,06)		17,00 (6,98; 30,31)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	<0,01	<0,001
ЦКМП	28	37,3	5	17,9	7	25,0	16	57,1	>0,05	<0,01	<0,05
МДА	10,00±3,73		5,37±1,66		9,67±2,91		11,59±3,32		<0,01	>0,05	<0,001
КАТ	14,26 (8,33; 24,66)		24,66 (12,49; 43,60)		18,66 (6,31; 29,84)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	>0,05	<0,05
Порушен- ня ритму серця	34	45,3	7	20,6	8	23,5	19	55,9	>0,05	<0,01	<0,05
МДА	9,86±3,77		5,17±2,04		9,49±2,74		11,74±3,06		<0,01	>0,05	<0,001
КАТ	14,26 (8,33; 24,66)		24,66 (12,49; 43,60)		18,66 (6,31; 29,84)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	<0,05	<0,05
Арте- ріальна гіпотензія	44	58,7	7	15,9	14	31,8	23	52,3	>0,05	<0,01	<0,001
МДА	9,21±3,74		4,60±2,09		8,89±3,03		10,81±3,35		<0,01	>0,05	<0,001
КАТ	14,26 (8,33; 24,66)		24,66 (12,49; 43,60)		18,66 (6,31; 29,84)		9,51 (5,29; 12,08)		<0,05	>0,05	<0,01
ГПС	73	97,3	17	23,3	29	38,7	27	37,0	>0,05	>0,05	>0,05
МДА	8,64±3,68		5,17±1,72		8,37±2,59		11,12±3,77		<0,001	<0,01	<0,001
КАТ	14,5 (8,42; 27,70)		26,50 (17,05; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	<0,01	<0,001

Продовження табл. Б.6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4
ГРС	15	20,0	0	0,0	4	26,7	11	73,3	—	<0,05	—
МДА	9,17±3,68		—		7,00±1,17		9,96±4,00		—	<0,05	—
КАТ	9,71 (5,97; 14,79)		—		12,36 (8,33; 14,79)		9,51 (4,6; 11,68)		—	>0,05	—
ПЕ	57	76,0	9	15,8	24	42,1	24	42,1	<0,05	>0,05	<0,01
МДА	9,03±3,49		5,25±1,82		8,34±2,54		11,14±3,37		<0,01	<0,01	<0,001
КАТ	14,26 (8,33; 24,66)		24,66 (12,49; 43,60)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	<0,01	<0,01
Остеопенія	7	9,3	6	85,7	1	14,3	0	0,0	<0,05	—	—
МДА	5,46±2,48		4,84±2,05		—		—		—	-	—
КАТ	25,58 (12,99; 42,69)		29,25 (21,87; 56,27)		—		—		—	—	—
Остеопороз	53	70,7	4	7,5	23	43,4	26	49,1	<0,001	<0,001	<0,001
МДА	9,71±3,54		6,40±2,20		8,73±2,67		11,08±3,83		>0,05	<0,05	<0,01
КАТ	12,42 (7,51; 23,91)		31,32 (10,32; 47,36)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	<0,05	>0,05
Анемія	51	68,0	11	21,6	21	41,2	19	37,3	>0,05	>0,05	>0,05
МДА	8,42±3,21		5,80±1,84		8,05±2,49		10,35±3,41		<0,01	<0,05	<0,001
КАТ	14,5 (8,42; 27,70)		26,50 (17,05; 60,82)		20,31 (8,33; 30,47)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	<0,001	<0,01

Продовження табл. Б.6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4
Коагуло- патія	69	92,0	15	21,7	28	40,6	26	37,7	>0,05	>0,05	>0,05
МДА	8,70±3,70		5,51±1,81		8,48±2,70		11,02±4,02		<0,01	<0,05	<0,001
КАТ	14,37 (8,38; 26,04)		25,58 (14,77; 54,89)		18,66 (7,66; 30,23)		9,51 (5,29; 12,08)		>0,05	<0,01	<0,001

Додаток В

Опитувальники для скринінгу на зловживання алкоголем

Опитувальник CAGE

№ за/п	Питання	Відповідь (так/ні)
1	Чи виникало у Вас відчуття того, що Вам слід зменшити вживання спиртних напоїв?	
2	Чи викликало у Вас відчуття роздратування, якщо хтось з оточуючих (друзів, родичів) говорив Вам про необхідність зменшити вживання спиртних напоїв?	
3	Чи з'являлося у Вас відчуття провини, пов'язане із вживанням спиртних напоїв?	
4	Чи виникало у Вас бажання випити спиртні напої, як тільки Ви прокидалися після епізоду вживання алкогольних напоїв?	

Оцінка: Кожна відповідь оцінюється, як 0 (ні) або 1 (так), загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю

Опитувальник MAST (Michigan Alcoholism Screening Test)

№ за/п	Питання	Відповідь	
1	Чи відчуваєте Ви, що споживання Вами алкоголю не перевищує норми? (Ми маємо на увазі, що Ви п'єте менше або стільки ж, як більшість інших людей).	Так	Ні
2	Ви коли-небудь прокидались вранці після того, як випивали напередодні, і виявляли, що не могли згадати частину вечора?	Так	Ні
3	Чи ваша дружина, чоловік, батько або інший родич були стурбовані, або скаржились на Ваше надмірне споживання алкоголю?	Так	Ні
4	Чи можете Ви без зусиль припинити пити після одного або двох напоїв?	Так	Ні
5	Чи виникало у Вас почуття провини за те, що Ви вживали алкоголь?	Так	Ні
6	Ваші друзі або родичі вважають, що Ви вживаєте алкоголь в розумних межах?	Так	Ні
7	Чи можете Ви зупинитись вживати алкоголь, якщо захочете?	Так	Ні
8	Чи Ви були колись на зустрічі анонімних алкоголіків?	Так	Ні
9	Чи проявляли Ви фізичне насильство під час вживання алкоголю?	Так	Ні
10	Чи вживання алкоголю коли-небудь створювало проблеми між Вами і Вашою дружиною/чоловіком/батьком чи іншим родичем?	Так	Ні
11	Чи Ваша дружина/чоловік або інші члени сім'ї коли-небудь звертались за допомогою у зв'язку з вживанням Вами алкоголю?	Так	Ні
12	Ви коли-небудь втрачали друзів через вживання алкоголю?	Так	Ні
13	Чи коли-небудь у Вас були неприємності на роботі, пов'язані із вживанням алкоголю?	Так	Ні

14	Ви коли-небудь втрачали роботу через вживання спиртних напоїв?	Так	Ні
15	Ви коли-небудь нехтували своїми обов'язками, своєю сім'єю або своєю працею впродовж двох і більше днів поспіль, бо Ви вживали алкоголь?	Так	Ні
16	Чи Ви часто вживаєте алкоголь до 12:00 год.?	Так	Ні
17	Чи Вам колись казали, що у Вас захворювання печінки/цироз печінки?	Так	Ні
18	Чи у Вас коли-небудь після вживання алкоголю у великих кількостях спостерігались делірій, сильний тремор, галюцинації?	Так	Ні
19	Ви коли-небудь звертались за допомогою у зв'язку із вживанням Вами алкоголю?	Так	Ні
20	Ви коли-небудь були в лікарні через вживання алкоголю?	Так	Ні
21	Ви коли-небудь були пацієнтом в психіатричній лікарні або в психіатричній палаті загальної лікарні, де вживання алкоголю було частиною проблеми, яка призвела до ушпиталення?	Так	Ні
22	Ви коли-небудь звертались до лікаря в психіатричній клініці чи до будь-якого іншого лікаря, соціального працівника чи священника за допомогою у зв'язку з емоційними проблемами, де вживання алкоголю було частиною проблеми?	Так	Ні
23	Чи були Ви затримані коли-небудь за водіння у нетверезому стані або водіння під впливом алкогольних напоїв? (Якщо Так, скільки разів?)	Так	Ні
24	Чи були Ви коли-небудь затримані або взяті під варту впродовж кількох годин через неадекватну поведінку після вживання алкоголю? (Якщо Так, скільки разів?)	Так	Ні

Оцінка опитувальника MAST:

Запитання	Кількість балів	Запитання	Кількість балів	Запитання	Кількість балів
1.	2	9.	1	17.	2
2.	2	10.	2	18.	2
3.	1	11.	2	19.	5
4.	2	12.	2	20.	5
5.	1	13.	2	21.	2
6.	2	14.	2	22.	2
7.	2	15.	2	23.	2
8.	5	16.	1	24.	2

Рейтинг 5 балів вважається діагностичною ознакою алкоголізму.

Додаток Д

Критерії тяжкості цирозу печінки за С. G. Child – J. G. Turcotte – R. N. Pugh

Показник	1 бал	2 бали	3 бали
Загальний білірубін, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
Альбумін сироватки, г/дл	> 3,5	2,8–3,5	<2,8
Протромбіновий час, тривалість (сек)	<4,0	4,0–6,0	>6,0
Міжнародне нормалізаційне співвідношення	<1,7	1,7–2,3	>2.3
Асцит	Немає	Легкий (або коригований медикаментами)	Помірний до тяжкого (або стійкий до лікування)
Печінкова енцефалопатія	Немає	I - II клас	III – IV клас

Додаток Е

Модифікований протокол ультразвукового доплерофлоуметричного обстеження судин портальної системи

Відділення: гастроентерологічне

Пацієнт: ПІБ _____, кількість років _____, ріст _____ см, маса тіла _____ кг.

Попередній діагноз: Цироз печінки Хронічний гепатит

Дата дослідження: від _____

Назва дослідження: УЗД-доплерофлоуметричне дослідження судин портальної системи.

Градація специфічних індексів та ознак ЦП в залежності від їхньої значимості та ступеня тяжкості ПГ

Показники сплено-портальної гемодинаміки				
№ п/п	Показники	Пацієнт		Норма
		Діаметр D =	Площа попер. перер. S =	
1	Діаметр ворітної вени (Ø ВВ) (см)			≤ 1,3
2	Діаметр печінкової артерії (Ø ПА) (см)			≤ 0,5 см
3	Діаметр селезінкової вени (Ø СВ) (см)			≤ 0,7
4	Діаметр селезінкової артерії (Ø СА) (см)			≤ 0,5 см
5	Діаметр правої ниркової артерії (Ø ПНА) (см)			0,6-0,8
6	Діаметр лівої ниркової артерії (Ø ЛНА) (см)			0,6-0,8
7	Діаметр реканалізованої пупкової вени (Ø РПВ) (см)			–
8	Лінійна швидкість кровоплину у реканалізованій пупковій вені (ЛШКРПВ) (см/с)			–
9	Лінійна швидкість кровоплину у ворітній вені (ЛШКВВ) (см/с)			≥ 15
10	Максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину у печінковій артерії (МСШКПА) (см/с)			≤ 40
11	Кінцева діастолічна швидкість кровоплину у печінковій артерії (КДШКПА) (см/с)			≤ 17
12	Лінійна швидкість кровоплину у селезінковій вені (ЛШКСВ) (см/с)			≥ 20
13	Максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину у селезінковій артерії (МСШКСА) (см/с)			≤ 50
14	Кінцева діастолічна швидкість кровоплину у селезінковій артерії (КДШКСА) (см/с)			≤ 20
15	Об'ємна швидкість кровоплину у РПВ (ОШКРПВ) = $\frac{\pi d^2 \cdot \text{ЛШКРПВ}}{4} \cdot 60$			–
16	Об'ємна швидкість кровоплину у ВВ (ОШКВВ) = $\frac{\pi d^2 \cdot \text{ЛШКВВ}}{4} \cdot 60$			≥ 1150,0
17	Об'ємна швидкість кровоплину у ПА (ОШКПА) = $\frac{\pi d^2 \cdot \text{СШКПА}}{4} \cdot 60$			≤ 300,0
18	Об'ємна швидкість кровоплину у СВ (ОШКСВ) = $\frac{\pi d^2 \cdot \text{ЛШКСВ}}{4} \cdot 60$			≤ 300,0
19	Об'ємна швидкість кровоплину у СА (ОШКСА) = $\frac{\pi d^2 \cdot \text{СШКПА}}{4} \cdot 60$			≤ 450,0

№ п/п	Назва індексу та ознак ХДЗП	Кількість балів				Результат
		0 балів	1 бал	2 бали	3 бали	
1.	Аномальний потік кровоплину у ворітній вені	ні	так			
2.	Аномальний потік кровоплину у селезінковій вені	ні	так			
3.	Реканалізація пупкової вени	ні	так			
4.	Асцит	немає	незначна кількість	помірна кількість	виражена кількість	
5.	Спленомегалія Селезінка:	ні	так			
6.	Індекс застою портальної системи $\text{ІЗПС} = \frac{\pi d^2}{4 \times \text{ЛШКВВ}}$	0,05 та нижче	0,06 – 0,110	0,111 – 0,130	0,131 та вище	
7.	Ворітно-селезінковий венозний індекс $\text{(ВСВІ)} = \frac{\text{ОШКВВ}}{\text{ОШКСВ}}$	4,0 та вище	3,91 – 2,50	2,49 – 1,0	0,9 та нижче	
8.	Печінково-селезінковий артеріальний індекс $\text{(ПСАІ)} = \frac{\text{ОШКПА}}{\text{ОШКСА}}$	50,0 % та нижче	50,0 % та вище			
9.	Індекс резистентності печінкової артерії $\text{(ІРПА)} = \frac{\text{МСШКПА} - \text{КДШКПА}}{\text{МСШКПА}}$	0,61 та нижче	0,62 та вище			
10.	Індекс резистентності селезінкової артерії $\text{(ІРСА)} = \frac{\text{МСШКСА} - \text{КДШКСА}}{\text{МСШКСА}}$	0,61 та нижче	0,62 та вище			
11.	Індекс резистентності правої ниркової артерії $\text{(ІРПНА)} = \frac{\text{МСШКПА} - \text{КДШКПА}}{\text{МСШКПА}}$					
12.	Індекс резистентності лівої ниркової артерії $\text{(ІРЛНА)} = \frac{\text{МСШКПА} - \text{КДШКПА}}{\text{МСШКПА}}$					
13.	Індекс негативного об'ємного кровоплину $\text{(ІНОК)} = \frac{\text{ОШКВВ}}{\text{ОШКРПВ}}$	нижче 1	1 та вище		–	
Загальна сума балів (КПГ):						

Додаток Ж

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Абрагамович МО, Фаюра ОП. Дисхромії у пацієнтів з цирозом печінки у залежності від ступеня тяжкості захворювання за критеріями Чайлд-П'ю. *Тези міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини»*. Львів, 2013. – Публікація тез.
2. 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. *Abstract of XI international research and practice conference «Science and Education»*, Munich, Germany, 2016. – Публікація тез.
3. Абрагамович МО, Фармага МЛ, Фаюра ОП, Лисак ЛФ. Синтропічні коморбідні ураження системи кровообігу у хворих на цироз печінки. *Тези науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*. Тернопіль, 2017. – Публікація тез.
4. Fayura O, Sarykovych 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. *Abstract of 6th Ukraininan Congress for Cell Biology with international representation*. Yaremche, 2019. – Публікація тез.

Додаток З

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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 збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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 публікації).*
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 збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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 збрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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,*

здійснила узагальнення отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).

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, здійснила узагальнення отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
7. Абрагамович МО, Толопко СЯ, Фаюра ОП. Вміст деяких гуморально-метаболических вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому. Львівський клінічний вісник. 2016;4:20-26. *(Дисертантка збирила фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
8. Abrahamovych OO, Ferko MR, Abrahamovych MO, Tolopko SYa, Fayura 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 збирила фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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. *(Дисертантка збирила фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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 моніторування артеріального тиску й класу ураження печінки за С. G. Child – R. N. Pugh. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):43-51. *(Дисертантка збирила фактичний*

матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).

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 зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
12. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Толопко СЯ, Ферко МР. Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. 2019;4(28):8-17. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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 зібрала фактичний матеріал,*

здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).

- 16.Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Фаюра ЛР. Характеристика показників редокс-гомеостазу у цироз них хворих зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від тяжкості цирозу печінки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;3(25):151-157. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
- 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 зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
- 18.Abrahamovych ОО, Abrahamovych МО, Fayura ОР, 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 зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

- 19.Абрагамович МО, Фаюра ОП. Дисхромії у пацієнтів з цирозом печінки у залежності від ступеня тяжкості захворювання за критеріями Чайлд-П'ю. В: Міжнародна науково-практична конференція «теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини». Львів, 2013 Черв 14-15. Львів; 2013. 56-61. *(Дисертантка зібрала фактичний матеріал, здійснила узагальнення і*

статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).

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 збирає фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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 збирає фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*
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. 14. *(Дисертантка збирає фактичний матеріал, здійснила узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до публікації).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

23. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Абрагамович УО, Фаюра ОП, Лещук ЯЛ, Ферко МР, Толопко СЯ, Фармага МЛ, Стах РЗ, 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 здійснила патентний пошук, брала участь у розробці способу діагностики).*

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. *(Дисертантка здійснила патентний пошук, брала участь у розробці способу діагностики).*

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. *(Дисертантка здійснила патентний пошук, брала участь у розробці способу діагностики).*

Додаток К
Акти впровадження

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор навчально-наукового медичного
комплексу

керівник установи

«Університетська клініка ХНМУ», м. Харків
в якій впроваджена пропозиція

проф. Савенков В. І.

прізвище, ініціали, підпис

04.09 2016 р.

печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики та встановлення ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки на основі комплексних клінічно-лабораторно-інструментальних критеріїв з використанням комп'ютерної програми «Гепатопульмональний синдром».

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О.,
Толопко С. Я., Ферко М. Р., Фаюра О. П.

Патент України МПК А61В 5/0205 А61В 6/00 А61В 10/00. Спосіб діагностики ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О., Ферко М. Р., Толопко С. Я., Фаюра О. П.; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № у 2016 07065; заявл. 29.06.2016 р.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в _____ терапевтичному відділенні

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження: _____ 2016

6. Загальна кількість спостережень – _____ 93

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження: _____ ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	85,4 %	67,8 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

завідувач терапевтичним відділом Бровко Т. П.

“07” 09 2016 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Львівської обласної
клінічної лікарні
в якій впроваджена пропозиція

Гришка М. М.

прізвище, ініціали, підпис

07 09 2016 р.

дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики ступеня тяжкості гепатопульмонального синдрому залежно від частоти ко- та поліморбідних позапечінкових уражень інших органів та систем у хворих на цироз печінки.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету
ім.Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Ферко М. Р.,
Толопко С. Я., Фаюра О. О.

Характер та частота варіантів ко- та поліморбідних синтропічних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко [та ін.] // Georgian Medical News. - Version of Record online: 2016.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в терапевтичному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження 2016

6. Загальна кількість спостережень – 93

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	87,2 %	84,1 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії
пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. терапевтичним відділенням ЛОКЛ

Гусак Л. І.

“07” 09 2016 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні
керівник установи

в якій впроваджена пропозиція

Гричка М. М.

прізвище, ініціали, підпис

07 09 2016 р.

дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики ступеня тяжкості гепатопульмонального синдрому залежно від частоти ко- та поліморбідних позапечінкових уражень інших органів та систем у хворих на цироз печінки.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету
ім.Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Ферко М. Р.,
Толопко С. Я., Фаюра О. О.

Характер та частота варіантів ко- та поліморбідних синтропічних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко [та ін.] // Georgian Medical News. - Version of Record online: 2016.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в гастроентерологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні
назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження 2016

6. Загальна кількість спостережень – 93

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	87,2 %	84,1 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“07” 09 2016 р.

зав. гастроентерологічним відділенням ЛОКЛ

ЛОКЛ Завідувач
гастроентерологічним
відділенням
ЛИСАК
Любомира Федорівна

Лисак Л. Ф.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор навчально-наукового медичного
комплексу

керівник установи

«Університетська клініка ХНМУ», м. Харків
в якій впроваджена пропозиція

проф. Савенков В. І.

прізвище, ініціали, підпис

05 09 2016 р.

печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики та встановлення ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки на основі комплексних клінічно-лабораторно-інструментальних критеріїв з врахуванням скарг хворих, результатів об'єктивного огляду, пульсоксиметрії, показників газового складу і кислотно-основної рівноваги крові, функції зовнішнього дихання та заключень рентгенологічного дослідження, комп'ютерної томографії та перфузійного сканування легень.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

1. Абрагамович О. О., Абрагамович М. О.,
Толопко С. Я., Ферко М. Р., Фаюра О. П.

Патент України МПК А61В 5/0205 А61В 6/00 А61В 10/00. Спосіб діагностики ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О., Ферко М. Р., Толопко С. Я., Фаюра О. П. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № u 2016 07065; заявл. 29.06.2016 р.

2. Толопко С. Я. Характеристика стану дихальної системи у хворих на цироз печінки та залежність її синтропічного ураження від важкості захворювання за класом C.G. Child - R.N. Pugh // С. Я. Толопко // Львівський клінічний вісник. – 2016. – № 2-3, Vol. 15. – С. 41 – 50.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в терапевтичному відділенні

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження: 2016

6. Загальна кількість спостережень – 93

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження: ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	85,4 %	67,8 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії
пацієнтів.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“05” 09 2016 р.

завідувач терапевтичним відділом Бровко Т. П.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Центральної міської
керівник установи

клінічної лікарні м.Івано-Франківська

в якій впроваджена пропозиція

Масляк Т. Р.

прізвище, ініціали, підпис

2016 р.

печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики та встановлення ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки на основі комплексних клінічно-лабораторно-інструментальних критеріїв з врахуванням скарг хворих, результатів об'єктивного огляду, пульсоксиметрії, показників газового складу і кислотно-основної рівноваги крові, функції зовнішнього дихання та заключень рентгенологічного дослідження, комп'ютерної томографії та перфузійного сканування легень.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету
ім.Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

1. Абрагамович О. О., Абрагамович М. О.,

Толопко С. Я., Ферко М. Р., Фаюра О. П.

Патент України МПК А61В 5/0205 А61В 6/00 А61В 10/00. Спосіб діагностики ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О., Ферко М. Р., Толопко С. Я., Фаюра О. П. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № у 2016 07065; заявл. 29.06.2016 р.

2. Толопко С. Я. Характеристика стану дихальної системи у хворих на цироз печінки та залежність її синтропічного ураження від важкості захворювання за класом C.G. Child - R.N. Pugh // С. Я. Толопко // Львівський клінічний вісник. – 2016. – № 2-3, Vol. 15. – С. 41 – 50.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в терапевтичному відділенні № 1

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження: 2016

6. Загальна кількість спостережень – 93

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження: ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	85,4 %	67,8 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження

зав. терапевтичним відділенням №1

Лосюк Л. В.

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

“5” вересня 2016 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Центральної міської

керівник установи

клінічної лікарні м.Івано-Франківська

в якій впроваджена пропозиція

Масляк Т.Р.

прізвище, ініціали, підпис

05 09

2016 р.

печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики та встановлення ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки на основі комплексних клінічно-лабораторно-інструментальних критеріїв з використанням комп'ютерної програми «Гепатопульмональний синдром».

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету ім.Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О.,

Толопко С. Я., Ферко М. Р., Фаюра О. П.

Патент України МПК А61В 5/0205 А61В 6/00 А61В 10/00. Спосіб діагностики ступенів важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О., Ферко М. Р., Толопко С. Я., Фаюра О. П. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № 2016 07065; заявл. 29.06.2016 р.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в терапевтичному відділенні № 1

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження: 2016

6. Загальна кількість спостережень – 93

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження: ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	85,4 %	67,8 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. терапевтичним відділенням № 1 Лосюк Л. В.

“5” вересня 2016 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

керівник установи

Львівської обласної клінічної лікарні

в якій впроваджена пропозиція

Гичка М. М.

прізвище, ініціали, підпис

дата, підпис установи

2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення алгоритму діагностики стану вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету

ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович О. О., Абрагамович М.О., Фаюра О. П.,

Ферко М. Р., Толопко С. Я.

Abaramovych O. O., Y. P. Dovhan, Abrahamovych M. O., Ferko M. R., Tolopko S. Ya, Fayura O. P.
State of the Autonomic Nervous System in Patients with the Different Severity Stages of Cirrhosis of the
Liver. Lviv Clinical Bulletin. – 2014. – № 4. - P. 19-23

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в терапевтичному відділенні ЛОКЛ

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2015 по 2016

6. Загальна кількість спостережень – 85

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	89,0 %	86,5 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії
пацієнтів.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. терапевтичним відділенням ЛОКЛ

“12” вересня 2016 р.

ГУСАК Леся Іванівна
ЗАСІДУВАНІ ТЕР. ВІДДІЛЕННЯ
ЛОКЛ

Гусак Л. І.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

Львівської обласної клінічної лікарні

Гичка М. М.

прізвище, ініціали, політис

дата, печатка установи

2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення алгоритму діагностики стану вегетативної нервової системи у хворих на цирроз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П., Ферко М. Р., Толопко С. Я.

Abaramovych O. O., Y. P. Dovhan, Abrahamovych M. O., Ferko M. R., Tolopko S. Ya, Fayura O. P. State of the Autonomic Nervous System in Patients with the Different Severity Stages of Cirrhosis of the Liver. Lviv Clinical Bulletin. – 2014. – № 4. – P. 19-23.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в гастроентерологічному відділенні ЛОКЛ

назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2015 по 2016

6. Загальна кількість спостережень – 97

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	89,0 %	87,2 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. гастроентерологічним відділенням ЛОКЛ

12.11.2016 р.

ЛОКЛ Завідувач
гастроентерологічним
відділенням
ЛИСАК
Любомира Федорівна

ЛЛБ - Лисак Л. Ф.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор Комунального некомерційного

підприємства Львівської обласної ради

керівник установи

«Львівська обласна клінічна лікарня»

в якій впроваджено пропозицію

Гичка М. М.

прізвище, ім'я та по батькові

1 грудня 2020 р.

дата, печатка установи



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика порушень ендотеліальної функції у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів шляхом визначення вмісту циклічного гуанозинмонофосфату, ендотеліну 1, мозкового натрійуретичного пептиду, альдостерону, реніну.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету

ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П.,
Толопко С. Я., Ферко М. Р.

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П., Толопко С. Я., Ферко М. Р. Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4(28). – Р. 8-17.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в гастроентерологічному відділенні КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 24.12.2019 по 29.05.2020

6. Загальна кількість спостережень – 95

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність лікування	83,3 %	82,1 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб збільшує ефективність лікування цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. гастроентерологічним відділенням КНП ЛОР «ЛОКЛ»

“01” грудня 2020 р.

ЛОКЛ Завідувач
гастроентерологічним
відділенням
ЛИСАК
Любомира Федорівна

Лисак Л. Ф.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор Комунального некомерційного

підприємства Львівської обласної ради

керівник установи

«Львівська обласна клінічна лікарня»

в якій впроваджена пропозиція

Гичка М. М.

прізвище, ініціал, підпис

дата, печатка установи

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика порушень редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів шляхом визначення вмісту малонового діальдегіду та каталази.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович М. О., Абрагамович О.О., Фаюра О. П.,

Толопко С. Я., Ферко М. Р.

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П., Толопко С. Я., Ферко М. Р. Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4(28). – Р. 8-17.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в

гастроентерологічному відділенні КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 24.12.2019 по 29.05.2020

6. Загальна кількість спостережень – 95

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	88,5 %	80,3 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. гастроентерологічним відділенням КНП ЛОР «ЛЮКЛ»

“01” червня 2020 р.

Лисак Л. Ф.

ЛОКЛ Завідувач
гастроентерологічним
відділенням
ЛИСАК
Любомира Федорівна

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор Комунального некомерційного

підприємства Львівської обласної ради

«Львівська обласна клінічна лікарня»

Гичка М. М.

прізвище, ініціал, підпис

дата, печатка

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика порушень ендотеліальної функції у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів шляхом визначення вмісту циклічного гуанозинмонофосфату, ендотеліну 1, мозкового натрійуретичного пептиду, альдостерону, реніну.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету

ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П., Толопко С. Я., Ферко М. Р.

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П., Толопко С. Я., Ферко М. Р. Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4(28). – Р. 8-17.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в кардіологічному відділенні КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 24.12.2019 по 29.05.2020

6. Загальна кількість спостережень – 75

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації

про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність лікування	83,3 %	83,0 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб збільшує ефективність лікування цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. кардіологічним відділенням КНП ЛОР «ЛЮКЛ»

“01” серпень 2020 р.



Гусак Л. І.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Львівської обласної
клінічної лікарні
Гичка М. М.
в якій запроваджена пропозиція
зкпо
прізвище/ім'я/підпис
Лисак Л. Ф.
Львівська обласна клінічна лікарня

2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика важкості гепатопульмонального синдрому залежно від характеру та частота варіантів поєднань ко- та поліморбідних позапечінкових синтропічних уражень інших органів і систем.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету ім.Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Ферко М. Р.,
Толопко С. Я., О. П. Фаюра

Характер та частота варіантів ко- та поліморбідних синтропічних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко [та ін.] // Georgian Medical News. - Version of Record online: 2016.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в гастроентерологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні
назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження: 2016

6. Загальна кількість спостережень – 93

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	98,4 %	87,1 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики та лікування цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. гастроентерологічним відділенням ЛОКЛ

“07” 09 2016 р.

ЛОКЛ Завідувач
гастроентерологічним
відділенням
ЛИСАК
Любомира Федорівна

Лисак Л. Ф.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Львівської обласної
клінічної лікарні
Гичка М.М.
2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностичного алгоритму обстеження усіх ко- та поліморбідних позапечінкових уражень інших органів та систем у хворих на цироз печінки з метою страфікації їх на супутні і синтропічні та встановлення залежності їх частоти від ступеня тяжкості гепатопульмонального синдрому

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Ферко М. Р.,
Толопко С. Я., Фаюра О. О.

Характер та частота варіантів ко- та поліморбідних синтропічних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко [та ін.] // Georgian Medical News. - Version of Record online: 2016.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в гастроентерологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні
назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження: 2016

6. Загальна кількість спостережень – 93

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	94,2 %	87,1 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. гастроентерологічним відділенням ЛОКЛ

“07” 09 2016 р.

Лисак Л. Ф.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Начальник Військового клінічного
центру, м. Львів, ДПСУ

Іващенко А.



2020 р.

дата затвердження

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика порушень редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів шляхом визначення вмісту малонового діальдегіду та каталази.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П.,
Толопко С. Я., Ферко М. Р.

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П., Толопко С. Я., Ферко М. Р. Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4(28). – Р. 8-17.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в клініці терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями ВМКЦ, м. Львів, ДПСУ

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 24.12.2019 по 28.05.2020

6. Загальна кількість спостережень – 55

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	88,5 %	84,0 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії пацієнтів.

Відповідальний за впровадження

Начальник клініки терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями ВМКЦ, м. Львів, ДПСУ

каф. клініки терап. ДТ
посада, піліне, ім'я по батькові, прізвище

29 травня 2020 р.

Топилко О. В.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Начальник Військового медичного клінічного
центру, м. Львів, ДПСМ

Іващенко А.



2020 р.

дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення алгоритму діагностики стану вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрамович О. О., Абрамович М. О., Фаюра О. П.,
Толопко С. Я., Ферко М. Р.

Abaramovych O. O., Y. P. Dovhan, Abrahamovych M. O., Ferko M. R., Tolopko S. Ya, Fayura O. P.
State of the Autonomic Nervous System in Patients with the Different Severity Stages of Cirrhosis of the
Liver. Lviv Clinical Bulletin. – 2014. – № 4. – P. 19-23.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в клініці терапії з терапевтичним, кардіологічним та
фізіотерапевтичним відділеннями ВМКЦ, м. Львів, ДПСУ

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2019 по 2020

6. Загальна кількість спостережень – 55

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	89,0 %	85,0 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії
пацієнтів.

Відповідальний за впровадження

Начальник клініки терапії з терапевтичним,
кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями
ВМКЦ, м. Львів, ДПСУ

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

29 травня 2020 р.

Толопко О. В.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Начальник Військово-медичного клінічного

центру, м. Львів ДЦСУ

Іващенко А.А.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностика порушень ендотеліальної функції у хворих на цироз печінки зі синхронічними ураженнями внутрішніх органів шляхом визначення вмісту циклічного гуанозинмонофосфату, ендотеліну І, мозкового натрійуретичного пептиду, альдостерону, реніну.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького,

м. Львів, вул. Некрасова, 4

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію:

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П.,
Толопко С. Я., Ферко М. Р.

Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Фаюра О. П., Толопко С. Я., Ферко М. Р. Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4(28). – Р. 8-17.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в клініці терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями ВМКЦ, м. Львів, ДЦСУ

назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 24.12.2019 по 28.05.2020

6. Загальна кількість спостережень – 55

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації
про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	83,3 %	81,8 %

8. Зауваження, пропозиції:

Спосіб підвищує ефективність діагностики цієї категорії
пацієнтів.

Відповідальний за впровадження

Начальник клініки терапії з терапевтичним,
кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями
ВМКЦ, м. Львів, ДЦСУнач. клініки терап. ТПР
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

29 травня 2020 р.

Топилко О. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

Член-кореспондент НАМН України
д. мед. н., професор М. Р. Гжегоцький

«26» грудня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес медичних факультетів зі спеціальності «Лікувальна
справа» навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби»

1. **Найменування впровадження:** Удосконалення діагностики цирозу печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів.
2. **Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 260-30-66.
3. **Автори розробки:** Абрагамович М. О., Фаюра О. П.
4. **Джерела інформації:**
 - Вміст деяких гуморально-метаболических вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому / Абрагамович М. О., Толонко С. Я., Фаюра О. П. // Львівський клінічний вісник. – 2016. – № 4. – С. 20-26.
 - Вміст деяких ендотеліязалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, Толонко С. Я., Ферко М. Р. // Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4. – С. 8-17.
5. **Найменування установи впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
6. **Термін впровадження:** 2019 р.- 2020 р.
7. **Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішня медицина».
8. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено підготовку студентів з тем «Цирози печінки», «Ведення пацієнта з жовтяницею», «Ведення пацієнта з гепатомегалією та гепатолісепальним синдромом», «Ведення пацієнта з

портальною гіпертензією і асцитом», «Курація хворого з меленою та гематемезисом».

- 9. Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішні хвороби»: лекція для студентів IV курсу «Цирози печінки», практичні заняття для студентів IV курсу «Цирози печінки» та студентів VI курсу «Ведення пацієнта з жовтяницею», «Ведення пацієнта з гепатомегалією та гепатоліснальним синдромом», «Ведення пацієнта з портальною гіпертензією і асцитом», «Курація хворого з меленою та гематемезисом».

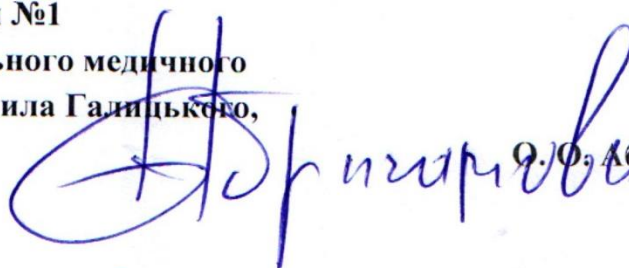
Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри

внутрішньої медицини №1

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,

д. мед. н., професор



О. О. Абрагамович

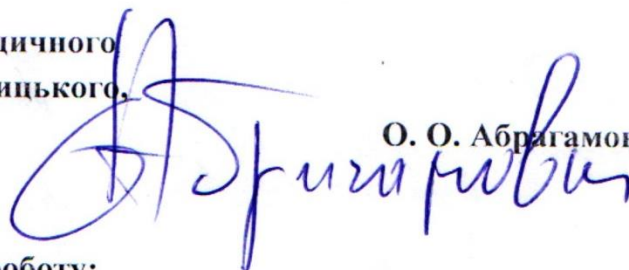
Відповідальний за наукову роботу:

завідувач кафедри

внутрішньої медицини №1

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,

д. мед. н., професор



О. О. Абрагамович

Відповідальний за навчальну роботу:

доцент кафедри

внутрішньої медицини №1

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,

к. мед. н.



Л. М. Пронів

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

Харківського національного

медичного університету

д. мед. наук, професор В. Д. Марковський



27 12 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес медичних факультетів зі спеціальності «Лікувальна справа» навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби»

1. **Найменування впровадження:** Удосконалення діагностики цирозу печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів.
2. **Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 260-30-66.
3. **Автори розробки:** Абрагамович М. О., Фаюра О. П.
4. **Джерела інформації:**
 - Вміст деяких гуморально-метаболических вазоактивних чинників у крові хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості гепатопульмонального синдрому / Абрагамович М. О., Толопко С. Я., Фаюра О. П. // Львівський клінічний вісник. – 2016. – № 4. – С. 20-26.
 - Уміст деяких ендотеліозалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, Толопко С. Я., Ферко М. Р. // Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4. – С. 8-17.
5. **Найменування установи впровадження:** Харківський національний медичний університет.
6. **Термін впровадження:** 2019 р. – 2020 р.
7. **Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішня медицина».
8. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено підготовку студентів з тем «Цирози печінки», «Ведення пацієнта з жовтяницею», «Ведення пацієнта з гепатомегалією та гепатолісинальним синдромом», «Ведення пацієнта з

портальною гіпертензією і асцитом», «Курація хворого з меленою та гематемезисом».

- 9. Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішні хвороби»: лекція для студентів IV курсу «Цирози печінки», практичні заняття для студентів IV курсу «Цирози печінки» та студентів VI курсу «Ведення пацієнта з жовтяницею», «Ведення пацієнта з гепатомегалією та гепатолієнальним синдромом», «Ведення пацієнта з портальною гіпертензією і асцитом», «Курація хворого з меленою та гематемезисом».

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 2,
клінічної імунології та алергології
ім. академіка Л. Т. Малої,
д. мед. н., професор



П. Г. Кравчун

Відповідальний за наукову роботу:

професор кафедри
внутрішньої медицини № 2,
клінічної імунології та алергології
ім. академіка Л. Т. Малої,
д. мед. н.



О. М. Шелест

Відповідальний за навчальну роботу:

доцент кафедри
внутрішньої медицини № 2,
клінічної імунології та алергології
ім. академіка Л. Т. Малої,
к. мед. н.



О. Ю. Борзова