

Abstract

M. O. Abrahamovych¹,
O. O. Abrahamovych¹,
O. P. Fayura¹,
L. R. Fayura²,

¹Danylo Halytsky Lviv National
Medical University;

²Institute of Cell Biology of Na-
tional Academy of Science of
Ukraine

**REDOX-HOMEOSTASIS FEATURES IN PATIENTS WITH
LIVER CIRRHOSIS DEPENDING ON SEVERITY OF THE
INTERNAL ORGANS SYNTROPIC COMORBID LESIONS**

Relevance and purpose. Oxidative stress, as an imbalance in the anti-/prooxidants system, is a direct cause or one of the most important pathogenetic links of many diseases. Liver cirrhosis is not an exception. With its decompensation the syntropic comorbid lesions that worsen prognosis and often cause the death of patients of working age occur. However, despite the prevalence of studying the pathogenetic mechanisms of liver cirrhosis, the relationship between the content of pro- and antioxidants in the blood and the presence of comorbidities in different C. H. Child – R. N. Pugh classes is still insufficiently studied. Therefore, the aim of the study is to identify the redox homeostasis features in patients with liver cirrhosis depending on the internal organs syntropic comorbid lesions severity.

Materials and methods. The study was conducted in two stages. 75 patients (23 females (30.7%), 52 males (68.3%) (mean age – 47.2 ± 10.4 years) were included in the randomized trial with the preliminary stratification by the presence of liver cirrhosis. All of them were hospitalized and treated at the Department of Internal Medicine 1 at Danylo Halytsky Lviv National Medical University and the Gastroenterology Department of Lviv Regional Clinical Hospital – Lviv Regional Hepatology Center. All patients underwent the complex comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of the modern medicine. To study the redox homeostasis state the contents of catalase and thiobarbituric acid products, in particular malondialdehyde, were determined. At the first stage, we determined the levels of malondialdehyde and catalase in the cirrhotic patients and syntropic comorbid lesions of the internal organs. According to the second stage we studied the dependence between the characteristic parameters of redox homeostasis changes and the severity of syntropic comorbidities in the cirrhotic patients using the correlation analysis. The actual material was handled on a personal computer in Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 using descriptive statistics. The results obtained in the case of normal distribution were presented as $M \pm \sigma$, where n is the number of patients examined in the group, in case of abnormal distribution – Me [25,0%; 75.0%]. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results. In accordance with the first stage of the study, it was found that the malondialdehyde content was highest in patients with liver cirrhosis and varicose veins of the esophagus (VVE) of 3 degree, cirrhotic gastropathy (CGP) of 3 degree, varicose hemorrhoid veins (VHV) of 2 degree, cirrhotic cardiomyopathy of 3 degree, arterial hypotension of 2 degree, hepatopulmonary syndrome of 3 degree, hepatic encephalopathy (HE) of 3 degree, osteoporosis of 3 degree, anemia of 3 degree. The content of catalase was the lowest in patients with liver cirrhosis and with 3 degree VVE, 3 degree CGP, 3 degree VHV, 3 degree arterial hypotension, 3 degree hepatopulmonary syndrome, 3 degree HE, 2 degree osteoporosis, 2 degree anemia. In accordance with the second stage of the study it was revealed that the severity of VVE, CGP, VHV, cirrhotic cardiomyopathy, hepatopulmonary syndrome of hepatic encephalopathy, osteoporosis significantly increases with malondialdehyde content increasing. In its turn the content of catalase decreases with the VVE, CGP, VHV, cirrhotic cardiomyopathy, arterial hypotension, hepatopulmonary syndrome, osteoporosis severity increase.

Conclusions. Patients with liver cirrhosis have some features of redox homeostasis disorders with increasing of malondialdehyde and decreased of catalase content, depending on the severity of the synthropic comorbid lesions of the internal organs, the correlation of which is most pronounced in the presence of hepatopulmonary syndrome, osteoporosis and cirrhotic cardiomyopathy.

Keywords: liver cirrhosis, oxidative stress, antioxidants, prooxidants, comorbid lesions.

Corresponding author: fayurchuk@ukr.net

Резюме

М. О. Абрагамович¹,
О. О. Абрагамович¹,
О. П. Фаюра¹,
Л. Р. Фаюра²,

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

²Інститут біології клітини Національної академії наук України

ОСОБЛИВОСТІ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ СИНТРОПІЧНИХ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Актуальність і мета. Оксидативний стрес, як порушення балансу у системі анти- і прооксидантів, є безпосередньою причиною або однією з важливих патогенетичних ланок виникнення багатьох захворювань. Не винятком є і цироз печінки (ЦП), з декомпенсуванням якого виникають синтропічні коморбідні ураження, які погіршують прогноз та часто стають причиною смерті хворих працездатного віку. Проте, незважаючи на поширеність вивчення патогенетичних механізмів ЦП, і досі недостатньо є вивчений взаємозв'язок між вмістом про- і антиоксидантів у крові та наявністю коморбідностей у відповідності до тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю. Тому метою дослідження є виявити особливості редокс-гомеостазу у хворих на ЦП залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів.

Матеріали і методи. Дослідження проведено у два етапи. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – $47,2 \pm 10,4$ років), які перебували на комплексному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні та стаціонарному лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного універси-

тету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні Львівському обласному гепатологічному центрі. Усім хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів та систем відповідно до вимог сучасної медицини. З метою визначення показників редокс-системи вивчали вміст каталази та продуктів тіобарбітурової кислоти, а саме малонового діальдегіду (МДА). На першому етапі нами проводилося визначення вмісту МДА та каталази у хворих на ЦП та різного ступеня тяжкості синтропічні коморбідні хвороби. Другий етап дослідження полягав у визначенні залежності між характерними змінами параметрів редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних коморбідних уражень у хворих на ЦП з використанням кореляційного аналізу.

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. Отримані результати у випадку нормального розподілу представили у вигляді $M \pm \sigma$, n – кількість обстежених хворих у групі, у випадку ненормального розподілу – Me [25,0 %; 75,0 %]. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати. У відповідності до першого етапу дослідження виявлено, що вміст МДА був найвищим у хворих на ЦП з варикозно розширеними венами стравоходу (ВРВС) 3 ступеня, цирозною гастропатією (ЦГП) 3 ступеня, варикозно розширеними гемороїдальними венами (ВРГВ) 2 ступеня, цирозною кардіоміопатією (ЦКМП) 3 ступеня, артеріальною гіпотензією 2 ступеня, гепатопульмональним синдромом 3 ступеня, печінковою енцефалопатією (ПЕ) 3 ступеня, остеопорозом 3 ступеня, анемією 3 ступеня. Вміст каталази був найнижчим у хворих на ЦП з ВРВС 3 ступеня, ЦГП 3 ступеня, ВРГВ 3 ступеня, ЦКМП 3 ступеня, артеріальною гіпотензією 3 ступеня, гепатопульмональним синдромом 3 ступеня, ПЕ 3 ступеня, остеопорозом 3 ступеня, анемією 2 ступеня. У відповідності до другого етапу дослідження виявлено, що зі збільшенням вмісту МДА достовірно наростає тяжкість ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, гепатопульмонального синдрому печінкової енцефалопатії, остеопорозу. Зі зменшенням вмісту каталази наростає тяжкість ВРВС, ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, артеріальної гіпотензії, гепатопульмонального синдрому, остеопорозу.

Висновки. У хворих на ЦП є особливості порушень редокс-гомеостазу з підвищенням вмісту МДА та зменшенням вмісту каталази залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів, кореляція яких найбільш виражена за наявності гепатопульмонального синдрому, остеопорозу та ЦКМП.

Ключові слова: цироз печінки, оксидативний стрес, антиоксиданти, прооксиданти, коморбідні ураження.

Автор, відповідальний за листування: fayurchuk@ukr.net

Вступ

Оксидативний стрес, як порушення балансу у системі анти- і прооксидантів, є безпосередньою причиною або однією з важливих патогенетичних ланок виникнення багатьох захворювань. Не

винятком є і цироз печінки (ЦП) – хронічна поліетіологічна хвороба, яка проявляється структурною перебудовою паренхіми печінки у вигляді вузликаної трансформації і фіброзу [1, 2], внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною та центральними венами в обхід ге-

патоцитів з виникненням портальної гіпертензії (ПГ) і печінкової недостатності [3, 4]. Тяжкість ЦП у хворого визначається наявністю позапечіночних коморбідних уражень інших органів та систем, які погіршують прогноз та часто стають причиною смерті хворих працездатного віку. Проте, незважаючи на поширеність вивчення патогенетичних механізмів ЦП, і досі недостатньо є вивченою залежність між вмістом про- і антиоксидантів у крові та наявністю коморбідностей різного ступеня тяжкості [5, 6, 7]. Тому метою дослідження є виявити особливості редокс-гомеостазу у хворих на ЦП залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів.

Матеріали і методи. Дослідження проведено у два етапи. Отримавши письмову згоду на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.) залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – $47,2 \pm 10,4$ років), які перебували на комплексному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні та стаціонарному лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та гастроентерологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» Львівському обласному гепатологічному центрі.

Серед усіх осіб 50 пацієнтів (66,7 %) хворіли на ЦП алкогольного генезу, вірус гепатиту С був причиною хвороби у шести пацієнтів (8,0 %). У 25,3 % випадків (19 осіб) діагностовано ураження печінки змішаного генезу – поєднані (наприклад, етанол і вірус гепатиту С – в 11 осіб (14,7 %)) ураження. Не вдалося виявити причину ЦП в однієї особи (1,3 %). Серед усіх пацієнтів у класі А за критеріями Ч. Г. Чайлд–Р. Н. П'ю було 19 хворих (25,3 %) (3 жінки (33,3 %), 16 чоловіків (84,2 %), середній вік – $43,8 \pm 9,9$ років), В – 29 хворий (38,7 %) (9 жінок (31,0 %), 20 чоловіків (69,0 %), середній вік – $45,6 \pm 9,4$ років), С – 27 хворих (36,0 %) (11 жінок (40,7 %), 16 чоловіків (59,3 %), середній вік – $51,3 \pm 10,8$ років).

Усім хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження серцево-судинної (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»»), дихальної (Накази Міністерства охорони здоров'я України № 433 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»», № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»»), кровотворної (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»»), кістково-суглобової (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»»), нервової (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 487 від 17.08.2017 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної за спеціальністю «Неврологія»») систем.

Серед показників редокс-гомеостазу визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) та каталази (КАТ). З метою визначення вмісту МДА використовували методику, яка ґрунтується на активації пероксидного окиснення ліпідів йонами двовалентного заліза (Fe^{2+}) до кількості, яка реєструється спектрофотометрично з використанням реактивів Sigma-Aldrich, США. За високої температури, у кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, що володіє максимумом поглинання за 532 нм [8]. З метою визначення вмісту КАТ використовували методику, яка базується на здатності пероксиду водню (H_2O_2) утворювати зі солями молібдену стійкий забарвлений комплекс зі застосуванням реактивів Sigma-Aldrich, США. Інтенсивність забарвлення пероксидних сполук молібдену залежить від кількості H_2O_2 в розчині. КАТ, розкладаючи H_2O_2 , зменшує інтенсивність забарвлення в пробі [9].

На першому етапі нами проводилося визначення вмісту МДА та КАТ у хворих на ЦП та різного ступеня тяжкості синтропічних коморбідних хвороб.

Другий етап дослідження полягав у визначенні залежності між характерними змінами параметрів редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних

коморбідних уражень у хворих на ЦП з використанням кореляційного аналізу.

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. Кожен показник проходив перевірку на нормальність розподілу. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), порівняння трьох і більше груп - ANOVA (з пост-хок Дж. Тьюкі). Для порівняння вибірок з ненормальним розподілом застосовували критерій Г. Б. Манна – Д. Р. Уїтні, порівняння трьох і більше груп – 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 з подальшою якісною характеристикою тісноти зв'язку за шкалою Р. Е. Чеддока. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження. У відповідності до першого етапу дослідження проводиться визначення вмісту МДА та КАТ у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями різного ступеня тяжкості (таблиця 1).

Таблиця 1 – Вміст малонового діальдегіду та каталази у хворих на цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями різного ступеня тяжкості

№ за/ч	Синтропічні коморбідні ураження печінки, N = 75	МДА, мкмоль/л; M ± σ	КАТ, Од/мл; Me (25 %; 75 %)
1.	Варикозно розширені вени стравоходу (ВРВС) 1 ступеня	6,89 ± 2,77	16,98 (8,78; 30,23)
	ВРВС 2 ступеня	8,83 ± 3,63	14,79 (8,83; 26,50)
	ВРВС 3 ступеня	10,48 ± 3,44	10,85 (5,72; 21,14)
2.	Цирозна гастропатія (ЦГП) 1 ступеня	7,83 ± 3,05	17,00 (9,38; 29,53)
	ЦГП 2 ступеня	9,41 ± 3,80	14,26 (8,56; 24,59)
	ЦГП 3 ступеня	10,68 ± 3,03	11,68 (5,81; 21,53)
3.	Варикозно розширені гемороїдальні вени (ВРГВ) 1 ступеня	8,47 ± 3,75	20,64 (9,66; 31,5)
	ВРГВ 2 ступеня	9,62 ± 4,19	10,56 (5,81; 20,64)
	ВРГВ 3 ступеня	9,47 ± 1,13	9,71 (5,29; 14,85)
4.	Цирозна кардіоміопатія (ЦКМП) 1 ступеня	8,92 ± 4,08	14,84 (8,78; 27,10)
	ЦКМП 2 ступеня	10,04 ± 1,72	11,75 (5,89; 22,00)
	ЦКМП 3 ступеня	12,59 ± 2,38	9,51 (4,60; 12,48)
5.	Артеріальна гіпотензія 1 ступеня	8,54 ± 3,97	14,5 (8,67; 26,04)
	Артеріальна гіпотензія 2 ступеня	10,27 ± 3,75	14,79 (8,72; 27,70)
	Артеріальна гіпотензія 3 ступеня	8,92 ± 3,48	11,68 (5,81; 21,53)
6.	Гепатопульмональний синдром 1 ступеня	5,17 ± 1,72	26,50 (17,04; 60,82)
	Гепатопульмональний синдром 2 ступеня	8,37 ± 2,59	20,31 (8,33; 30,47)
	Гепатопульмональний синдром 3 ступеня	11,13 ± 3,73	9,51 (4,60; 12,48)
7.	Печінкова енцефалопатія (ПЕ) 1 ступеня	8,31 ± 3,77	14,79 (8,83; 26,50)
	ПЕ 2 ступеня	8,92 ± 3,49	14,50 (8,50; 26,50)
	ПЕ 3 ступеня	12,28 ± 1,48	10,16 (7,40; 16,95)
8.	Остеопороз 1 ступеня	7,29 ± 2,94	17,00 (8,83; 30,47)
	Остеопороз 2 ступеня	8,90 ± 2,85	14,79 (8,61; 24,01)
	Остеопороз 3 ступеня	11,19 ± 3,82	9,61 (4,94; 14,30)
9.	Анемія 1 ступеня	8,23 ± 3,13	14,5 (8,42; 27,70)
	Анемія 2 ступеня	9,22 ± 3,83	12,42 (7,63; 22,27)
	Анемія 3 ступеня	10,17 ± 3,18	17,00 (8,33; 30,47)

За результатами другого етапу дослідження виявлено, що вміст МДА є найвищим у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями шлунково-кишкового каналу – ВРВС 3 ступеня ($10,48 \pm 3,44$ мкмоль/л), ЦГП 3 ступеня ($10,68 \pm 3,03$ мкмоль/л), ВРГВ 2 ступеня ($9,62 \pm 4,19$ мкмоль/л); серцево-судинної системи – ЦКМП 3 ступеня ($12,59 \pm 2,38$ мкмоль/л), артеріальною гіпотензією 2 ступеня ($10,27 \pm 3,75$ мкмоль/л); дихальної системи – гепатопульмональним синдромом 3 ступеня ($11,13 \pm 3,73$ мкмоль/л); нервової системи – ПЕ 3 ступеня ($12,28 \pm 1,48$ мкмоль/л); кістково-суглобової системи – остеопорозом 3 ступеня ($11,19 \pm 3,82$ мкмоль/л); кровотворної системи – анемією 3 ступеня ($10,17 \pm 3,18$ мкмоль/л). Вміст КАТ є найнижчим у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями шлунково-кишкового каналу – ВРВС 3 ступеня (10,85

(5,72; 21,14) Од/мл), ЦГП 3 ступеня (11,68 (5,81; 21,53) Од/мл), ВРГВ 3 ступеня (9,71 (5,29; 14,85) Од/мл), серцево-судинної системи – ЦКМП 3 ступеня (9,51 (4,60; 12,48) Од/мл), артеріальною гіпотензією 3 ступеня (11,68 (5,81; 21,53) Од/мл); дихальної системи – гепатопульмональним синдромом 3 ступеня (9,51 (4,60; 12,48)); нервової системи – ПЕ 3 ступеня (10,16 (7,40; 16,95) Од/мл); кістково-суглобової системи – остеопорозом 3 ступеня (9,61 (4,94; 14,30) Од/мл); кровотворної системи – анемією 2 ступеня (12,42 (7,63; 22,27) Од/мл).

У відповідності до другого етапу дослідження проводиться визначення залежності між характерними змінами параметрів редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних коморбідних уражень у хворих на ЦП з використанням кореляційного аналізу (таблиця 2).

Таблиця 2 – Взаємозв’язок між вмістом показників редокс-гомеостазу та тяжкістю синтропічних коморбідних уражень у хворих на цироз печінки

№ за/п	Показники редокс-гомеостазу Синтропічні коморбідні ураження	МДА	КАТ
		1. ВРВС	$r = 0,28; p = 0,01$
2. ЦГП	$r = 0,34; p = 0,001$	$r = -0,31; p = 0,004$	
3. ВРГВ	$r = 0,26; p = 0,02$	$r = -0,32; p = 0,003$	
4. ЦКМП	$r = 0,39; p = 0,0002$	$r = -0,24; p = 0,03$	
5. Артеріальна гіпотензія	$r = 0,20; p = 0,08$	$r = -0,26; p = 0,02$	
6. Гепатопульмональний синдром	$r = 0,6; p < 0,001$	$r = -0,54; p < 0,001$	
7. Печінкова енцефалопатія	$r = 0,24; p = 0,03$	$r = -0,18; p = 0,1$	
8. Остеопороз	$r = 0,53; p < 0,001$	$r = -0,47; p < 0,001$	
9. Анемія	$r = 0,02; p = 0,9$	$r = -0,04; p = 0,7$	

Зі збільшенням вмісту МДА достовірно нарастає тяжкість коморбідних уражень шлунково-кишкового каналу - ВРВС ($r = 0,28$ (прямий слабкий кореляційний зв’язок); $p = 0,01$), ЦГП ($r = 0,34$ (прямий помірний кореляційний зв’язок); $p = 0,001$), ВРГВ ($r = 0,26$ (прямий слабкий кореляційний зв’язок); $p = 0,02$); серцево-судинної системи – ЦКМП ($r = 0,39$ (прямий помірний кореляційний зв’язок); $p = 0,0002$); дихальної системи – гепатопульмональний синдром ($r = 0,6$ (прямий значний кореляційний зв’язок); $p < 0,001$); нервової системи – печінкова енцефалопатія ($r = 0,24$ (прямий слабкий кореляційний зв’язок); $p = 0,03$); кістково-суглобової системи нарастає тяжкість остеопорозу ($r = 0,53$ (прямий значний кореляційний зв’язок); $p < 0,001$). Зі

зменшенням вмісту КАТ нарастає тяжкість коморбідних уражень шлунково-кишкового каналу – ВРВС ($r = -0,30$ (зворотній помірний кореляційний зв’язок); $p = 0,005$), ЦГП ($r = -0,31$ (зворотній помірний кореляційний зв’язок); $p = 0,004$), ВРГВ ($r = -0,32$ (зворотній помірний кореляційний зв’язок); $p = 0,003$); серцево-судинної системи – ЦКМП ($r = 0,24$ (прямий слабкий кореляційний зв’язок); $p = 0,03$); артеріальною гіпотензії ($r = -0,26$ (зворотній слабкий кореляційний зв’язок); $p = 0,02$); дихальної системи – гепатопульмональний синдром ($r = -0,54$ (зворотній значний кореляційний зв’язок); $p < 0,001$); кістково-суглобової системи – нарастає тяжкість остеопорозу ($r = -0,47$ (зворотній помірний кореляційний зв’язок); $p < 0,001$).

Обговорення результатів. Поряд з порушенням редокс-гомеостазу у хворих наростає тяжкість позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, що дозволяє припустити їх причинно-наслідковий зв'язок. АФК (прооксиданти) у хворих на ЦП, утворюючись в мітохондріях гепатоцитів, клітинах К. В. фон Купфера, тобто локально у печінковому руслі, зумовлюють посилення синтезу ендотеліну-1, деактивацію оксиду азоту (NO) з утворенням активних форм нітрогену, виникнення локальної вазоконстрикції та подальше компенсаторне утворення NO. АФК та реактивні сполуки азоту [10, 11] зумовлюють окисне пошкодження, нітрування білків і S-нітрозилювання білків, ліпідів і дезоксирибонуклеїнової кислоти [12, 13], а отже масивне ураження печінкової тканини [14, 15]. У відповідь на зменшення вмісту NO у мікроциркуляторному руслі печінки з наростанням тяжкості її ураження і підвищення портального тиску компенсаторно посилюється системна продукція NO [16–18], що стає основною причиною периферійної вазодилатації. Компенсаторно у хворих на ЦП спостерігається гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зумовлена виникненням гіпоперфузії нирок внаслідок неадекватної периферійної вазодилатації, гіпотонії з утворенням надмірної кількості реніну [19, 20], ангіотензину II та альдостерону, у результаті чого відбувається активація симпатичної нервової системи (СНС) [21, 22]. Вплив надміру ангіотензину II опосередковується виникненням дисфункції ендотелію, вазоконстрикцією, затримкою води натрієм, генерацію АФК, медіаторів запалення і профіброзних цитокінів [23, 24, 25]. У результаті активації СНС відбувається посилення утворення адреналіну, норадреналіну, ацетилхоліну, проте внаслідок ендотеліальної дисфункції рецептори ендотеліоцитів стають нечутливими до них і регуляція процесів переходить на нейрогуморальний рівень. Як результат неадекватної периферичної вазодилатації, з компенсаторною активацією симпатoadреналової і РААС, підвищенням вмісту вазопресину, – збільшується об'єм циркулюючої крові, ударного і хвилинного об'ємів крові, що сприяє розкриттю венозних шунтів в легенях, порушенню оксигенації крові, що, поряд зі збільшенням фагоцитарної активності легень та продукуванням фагоцитами O_2^- , ста-

ють причиною виникнення гіпоксемії та гепатопульмонального синдрому [26]. Поряд із цим утворюються портокавальні колатералі, що проявляється розширенням вен нижньої третини стравоходу і шлунка, нижньої частини прямої кишки і пупкових вен серпоподібної зв'язки [27–31]. Шунтування крові повз печінку з накопиченням аміаку [32, 33] та ушкодження АФК аксонів нейронів і вегетативних ядер головного мозку стають причиною виникнення печінкової енцефалопатії – метаболічно індукованого, з можливістю регресії, порушення функцій головного мозку [19, 35]. Наростання печінково-клітинної недостатності, портокавальне шунтування, викид в судинне русло вазоактивних речовин (гістаміну, серотоніну) стають причиною гіперкінетичного кровообігу, що призводить до виникнення ЦКМП, гіпотонії, а депонування крові у селезінці внаслідок венозного застою [23], у свою чергу, призводить до спленомегалії та гіперспленізму, а отже, синергічно зі зниженням синтезу тромбопоетину та факторів згортання крові у цирозній печінці – до виникнення тромбоцитопенії і коагулопатій [36, 37]. Збільшення утворення АФК з подальшим синтезом асиметричного диметиларгініну та активних форм нітрогену зумовлює виражену вазоконстрикцію та гіпоперфізію нирок, а отже медулярну гіпоксію, що сприяє пошкодженню тубулярних клітин нирок [33] і виникненню гепаторенального синдрому. Встановлено, що у пацієнтів з алкогольним ЦП вмісти асиметричного та симетричного диметиларгінінів, корелюють зі ступенем ниркової недостатності [39–42]. Окрім того, тубулярні епітеліальні клітини не здатні синтезувати антиоксидант глутатіон, на відміну від інших клітин нефрона, тому є одними з найбільш чутливих до АФК. Внаслідком гепатоцелюлярної недостатності виникає дефіцит активних метаболітів вітаміну D, вторинний гіперпаратиреоз та дисбаланс в утворенні про- та протизапальних цитокінів, що є джерелом синтезу АФК. Це в комплексі призводить до виникнення остеопору [43].

Отже, у результаті тригерного впливу оксидативного стресу у хворих на ЦП виникають синтропічні коморбідні ураження, які реалізуються через ендотеліальну та вегетативну дисфункції.

Висновки

У хворих на ЦП є особливості порушень редокс-гомеостазу з підвищенням вмісту МДА та зменшенням вмісту КАТ залежно від тяжкості синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів, кореляція яких найбільш виражена за наявності гепатопульмонального синдрому, остеопорозу та ЦКМП.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення спектру порушень редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки та синтропічними коморбідними ураженнями внутрішніх органів є перспективним напрямом дослідження, оскільки отримані результати дозволять медикаментозно впливати на відповідні ланки їх патогенезу, попереджуючи їх виникнення або наростання тяжкості.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Абрагамович Мар'яна Орестівна – д. м. н., професор кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел. – 0505007477, e-mail: marjana2003@ukr.net;

Абрагамович Орест Остапович – д. м. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел. – 0506652995, e-mail: docorest@gmail.com;

Фаюра Оксана Петрівна – магістр медицини, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел. – 0968141749, e-mail: fayurchuk@ukr.net;

Фаюра Любов Романівна – старший науковий співробітник, кандидат біологічних наук, Відділ молекулярної генетики та біотехнології, Інститут біології клітини Національної академії наук України, тел. – 0965799914, e-mail: fayural@gmail.com.

References (список літератури)

- Schuppan D, Afdhal NH. *Liver Cirrhosis*. Lancet. 2008;371(9615):838–851. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60383-9.
- Sherlock S: Disorders of the liver and the biliary system. Blackwell: Oxford, 1989. 749 pp.
- Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Tolopko SYa, Dovhan YP, Ferko MR, Fayura OP. Ultrasound Doppler-flowmetric signes of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome. *Gastroenterologia Polska*. 2013;20(4):139-142.
- Parnes E. Ya. Tsyroz pecheny. *Ros. med. zhurnal*. 1999;1:45–51.
- Abrahamovych MO, Abrahamovych OO. Klasyfikatsiia tsyrozu pechinky: retrospektyvnyi pohliad na problemu ta suchasne yii vyrishennia z urakhuvanniam syntropichnykh ko- ta polimorbidnykh urazhen khvoroho. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 2013;2:10-16.
- Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Komorbidnist: suchasnyi pohliad na problemu; klasyfikatsiia (povidomlennia druhe). *Lvivskiyi klinichnyi visnyk*. 2016;1:31-39. doi: 10.25040/lkv2016.01.031.
- Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Komorbidnist: suchasnyi pohliad na problemu; klasyfikatsiia (povidomlennia pershe). *Lvivskiyi klinichnyi visnyk*. 2015;4:56-64. doi: 10.25040/lkv2015.04.056.
- Tymyrbulatov RR, Seleznev EY. Metod povysheniya intensivnosti svobodnoradykalnoho okysleniya lypidosoderzhashchykh komponentov krovy y eho dyagnostycheskoe znachenye. *Lab. delo*, 1981;4:209–211.
- Koroliuk MA, Yvanova LY, Maiorova YH, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktyvnosti katalazy. *Laboratornoe delo* 1983;10:16–18.
- Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol*. 2015;7(3):443–459. doi:10.4254/wjh.v7.i3.443.

11. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Vilarrupla A, et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2008;47(4):1248–1256. doi:10.1002/hep.22166.
12. Lee JH, Yang ES, Park JW. Inactivation of NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase by peroxynitrite. Implications for cytotoxicity and alcohol-induced liver injury. *J. Biol. Chem*. 2003;278:51360–51371. doi: 10.1074/jbc.m302332200.
13. Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolucci 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. doi: 10.1515/bc.2004.001.
14. Balasubramanian 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. doi:10.1152/ajpgi.00097.2011.
15. 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. doi:10.1016/0092-8674(95)90085-3.
16. 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.
17. 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. doi:10.1053/jhep.1996.v24.pm0008938184.
18. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin. Sci. (Lond)*. 2002;102:213–222.
19. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2014, 20, 7312–7324. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7312.
20. Shim KY, Eom YW, Kim MY, Kang HY, Baik SK. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. *Korean J. Intern. Med*. 2018;33:453–461. doi:10.3904/kjim.2017.317.
21. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling 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. doi:10.1172/JCI118623.
22. 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. doi:10.1053/jhep.2001.28231.
23. Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N, Walther T, Sauerbruch T, Burrell LM, Angus PW, et al. 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. doi:10.1053/j.gastro.2013.06.036.
24. 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.
25. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med*. 2002;113(6):506–515. doi:10.1016/s0002-9343(02)01244-5.
26. 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.
27. 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. doi:10.1016/s0016 5085(99)70408-7.
28. Kwok W, Lee SH, Culbertson 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. doi:10.1152/ajpgi.00106.2009.
29. 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. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307871.
30. 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.
31. 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.
32. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic. Biol. Med*. 2009;47:469-484.
33. Sessa WC. eNOS at a glance. *J. Cell Sci*. 2004;117(12):2427–2429.
34. Knapp LT, Klann E. Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: contributory or inhibitory? *J. Neurosci. Res*. 2002;70:1–7. doi:10.3748/wjg.v23.i19.3396.
35. Vásquez-Vivar J, Whittsett 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. doi:10.1016/s0891-5849(01)00680-3.
36. Shihata WA, Putra MRA, Chin-Dusting JPF. Is There a Potential Therapeutic Role for Caveolin-1 in Fibrosis? *Front. Pharmacol*. 2017;567:1-8. doi:10.3389/fphar.2017.00567.
37. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20:2032–2037. doi:10.1161/01.ATV.20.9.2032.
38. 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. doi:10.1177/153537020623100108.
39. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-1827. doi:10.1016/ S0140-6736(03)14903-3.
40. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Leeuwen PA. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis. *Clin. Nutr*. 2003;22:99-104. doi:10.1054/clnu.2002.0614.
41. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2015;61:1740–1746. doi:10.1002/hep.27376.

(received 23.02.2020 published online 29.03.2020)

(одержано 23.02.2020, опубліковано 29.03.2020)