

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології**

**Динаміка біохімічних показників крові
хворих на цироз печінки на стадії
декомпенсації**

Кваліфікаційна робота

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Виконала:

студентка 6 курсу, 611 групи

Орещенко Любов Олександрівна

Керівник:

кандидат біологічних наук,

доцент Васіна Л.М.

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Проаналізовано біохімічні показники крові хворих середнього віку з цирозом печінки на стадії декомпенсації різної статі та етіології (спричинений вірусом гепатиту С та хронічним алкоголізмом).

Виявлено підвищення вмісту білірубіну, активності амінотрансфераз, зниження вмісту загального білка та хлоридів. Оцінка біохімічних показників дозволила констатувати відсутність змін у показниках калію та натрію. Проведення комплексного лікування впродовж 6 діб призводить лише до часткових змін показників, але не призводить до їх нормалізації.

Дослідження проводили у 2022-2023 роках на базі КП «Хмельницька міська лікарня».

Ключові слова: цироз печінки, біохімічні показники крові, алкогольний цироз, вірусний цироз.

ANNOTATION

We analyzed the biochemical parameters of the blood of middle-aged patients with cirrhosis of the disease at the decompensation stage of various conditions and etiologies (caused by the hepatitis C virus and chronic alcoholism).

An increase in the content of bilirubin, the activity of aminotransferases, a decrease in the content of total protein and chlorides was revealed. The assessment of biochemical indicators allowed us to state changes in potassium and sodium indicators. Carrying out complex treatment for 6 days only until partial changes in indicators, but not until their normalization as a result.

The research was conducted in 2022-2023 on the basis of Khmelnytskyi City Hospital.

Key words: liver cirrhosis, biochemical indicators of blood, alcoholic cirrhosis, viral cirrhosis

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
Розділ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ... ..	7
1.1. Етіологічні, патогенетичні та біохімічні особливості розвитку цирозу печінки	7
1.2. Клінічні симптоми при цирозі печінки	16
1.3. Характеристика змін біохімічних показників крові хворих на цироз печінки	19
Розділ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
Розділ III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ ...	23
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	39
ДОДАТКИ	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотранфераза

АсАТ – аспартатамінотранфераза

ВГС – вірусний гепатит С

ПЕ – печінкова енцефалопатія

ХГС – хронічний гепатит С

ЦП – цироз печінки

ВСТУП

На сьогодні проблема цирозу печінки є актуальною медичною та соціальною проблемою як в Україні, так і в цілому світі загалом, що зумовлено високою поширеністю даного захворювання, формуванням важких ускладнень та смертністю. Відомо, що поширеність цирозу печінки у загальній популяції сягає близько 0,27%, тобто більше 600 тис. хворих. Але, враховуючи безсимптомний перебіг захворювання у більшості хворих, даний показник буде вірогідно вищим у всьому світі. Смертність становить близько 1 млн смертей на рік у світі загалом **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Цироз печінки є хронічним, дифузним захворюванням, що має прогресуючий перебіг та характеризується враженням паренхіми печінки і заміщенням інтерстиційної тканини на сполучну. На теперішній час, у економічно розвинених країнах, цироз печінки належить до числа шести основних причин летальності осіб у віці 35-65 років і становить від 15 до 30 випадків на 100 тис. населення. ЦП є досить поширеним захворюванням та має несприятливий прогноз для хворого, оскільки близько половини пацієнтів помирають протягом наступних 5 років. У світі щорічно від вірусного цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, які розвиваються на тлі носійства вірусу гепатиту В помирають 40 мільйонів людей **[Ошибка! Источник ссылки не найден.;Ошибка! Источник ссылки не найден.]** .

Серед основних причин розвитку ЦП є віруси гепатитів В та С, а також надлишкове вживання алкоголю. ЦП є фінальною стадією хронічних захворювань печінки, головним чином вірусних та алкогольного гепатитів **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. За оцінками Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, на теперішній час в світі вірусом гепатиту С інфіковано приблизно 150-200 млн осіб. Характерною особливістю даного

вірусу є те, що захворювання на гепатит С нерідко є хронічним і може тривалий час залишатись непоміченим. Дуже часто гепатит С виявляється вже на стадії виявлення цирозу печінки. В контексті даної проблеми, вірус гепатиту С становить серйозну глобальну загрозу для здоров'я населення планети **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Об'єктом дослідження є цироз печінки різної етіології, предметом дослідження є біохімічні показники крові пацієнтів на ЦП.

Мета магістерської роботи - аналіз біохімічних показників крові хворих із цирозом печінки на стадії декомпенсації у випадку різної етіології захворювання.

Відповідно до мети були поставлені такі завдання:

- 1) Проаналізувати біохімічні показники, що характеризують стан печінки та нирок у крові чоловіків та жінок середнього віку із цирозом печінки, причиною якого є вірусний гепатит С та хронічний алкоголізм
- 2) Провести оцінку біохімічних показників крові хворих із цирозом печінки після 6-добового комплексного лікування

I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1. 1. Етіологічні, патогенетичні та біохімічні особливості цирозу печінки

Печінка є найбільшою залозою в організмі людини. Вона має особливе розташування, через неї проходить кров системою ворітної вени, що витікає з органів ШКТ і містить всі поживні речовини, які всмоктуються в кишечнику. Дані речовини накопичуються в печінці, переробляються і потрапляють в кров зі сполуками, що синтезуються повторно. При цьому багато токсичних і біологічно активних речовини потрапляють в печінку з кишечника і великого кола кровообігу. Вони руйнуються нею і у вигляді нешкідливих продуктів виводяться з жовчю, яка разом з іншими компонентам жовчних кислот містить необхідні речовини для емульгування і всмоктування жирів у кишечнику.

Печінка складається з клітин гепатоцитів, частка яких становить 60% з усіх клітинних компонентів і є основним структурним компонентом печінки. Печінка вважається надзвичайно стійким органом, оскільки володіє досить високою можливістю до фізіологічної та репаративної регенерації. Процес регенерації досить повільний, а швидке повернення печінки до початкового об'єму відбувається за рахунок нарощування об'єму залишкових клітин (гіпертрофія).

Іноді печінка не спроможна виконувати власні функції, виникає хронічне захворювання, при якому відбувається заміщення паренхіматозної тканини печінки фіброзною сполучною тканиною, або стромою, подальшою появою рубців і перебудова внутрішньої структури, що має назву цироз. Циротична печінка є збільшеною чи зменшеною в розмірах, щільною та бугристою [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Отже, цироз печінки – це хронічне, поліетіологічне, дифузне захворювання печінки, яке

характеризується прогресивним перебігом з пошкодженням паренхіми органу та заміщенням його здорової тканини на сполучну тканину, порушенням структури та розвитком печінкової недостатності [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Як захворювання, ЦП був відомий ще за античних часів – давньогрецький лікар Ерасістрат (304 р. до н.е.) описав щільну печінку з асцитом. Термін «цироз» вперше вжив французький лікар Рене Лаеннек у 1819 р. для опису захворювання, що супроводжувалось асцитом, геморагічним плевритом та органічним захворюванням печінки. Макроскопічно печінка мала різко зменшені розміри, рудого забарвлення та зерниста на розрізі [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Причини виникнення та розвитку ЦП є досить різноманітними. ЦП є кінцевою стадією хронічних вірусних гепатитів В, С та D (приблизно в 30-40% випадків розвивається ЦП). Іншою вагомою причиною розвитку ЦП є систематичне довготривале зловживання алкоголю – при щоденному вживанні 80-160 мл етанолу через 5-10 років у 70-80% випадків виникає алкогольний ЦП, якому передують алкогольний гепатит.

Рідкісні форми цирозу печінки пов'язані з генетичними факторами, що призводять до метаболічних порушень (гемохроматоз, гепатолентикулярна дегенерація, дефіцит альфа-1-трипсину) та оклюзійні процеси в системі ворітної вени (флебопортальний цироз).

Причина первинного біліарного ЦП залишається невідомою. Приблизно у 10-30% пацієнтів причина ЦП не може бути встановленою. Подібні випадки називають криптогенними, тобто причину ЦП неможливо встановити [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Також до причин виникнення ЦП належать вплив на печінку різноманітних фармацевтичних засобів, як от, наприклад цитостатики, гормональні та протизаплідні препарати, а також наркотичні речовини.

До факторів, що викликають ЦП, можна включити такі як генетичне порушення обміну заліза, вплив на печінку токсичних речовин (важких металів, органічних речовин).

Рідкісними причинами також можна назвати захворювання жовчних шляхів, оперативні втручання на кишечнику. Невелику частку займають також ЦП невідомої етіології (ідіопатичні, криптогенні ЦП) **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Отже, домінуючими причинами розвитку ЦП є ВГС та зловживання алкоголем, проте останнім часом в розвитку ЦП значну роль відіграють також неалкогольні жирові хвороби печінки **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

ЦП є фінальною стадією патологічного ураження печінки, що виникає внаслідок різноманітних хронічних захворювань печінки. Етіологія цирозу варіюється географічно: найпоширенішою причиною виникнення ЦП у західних країнах є хронічний алкоголізм, вірусний гепатит С, неалкогольна жирова хвороба печінки, тоді як у Азіатсько-Тихоокеанському регіоні переважає хронічний гепатит В як основна причина виникнення ЦП **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

За різними оцінками **[Ошибка! Источник ссылки не найден.;Ошибка! Источник ссылки не найден.]**, вірусом гепатиту С (ВГС) інфіковано від 150 млн до понад 170 млн осіб у всьому світі. У 80-85 % випадків вірусний гепатит С має хронічний перебіг, що є джерелом ускладнень у вигляді цирозу, фіброзу, гепатоцелюлярної карциноми. Ускладнення хронічного вірусного гепатиту С розвивається за проміжок часу від 5 до 30 років. Поява новітніх противірусних засобів значно покращила результати терапії та ерадикації ВГС, проте ХГС все ще залишається глобальною проблемою через відсутність вакцини та широкодоступного нового лікування.

Вірус гепатиту С був відкритий у 1989 році і належить до родини Flaviviridae, рід Hepaticivirus. Геном вірус представлений (+)-ланцюгом РНК довжиною близько 9600 нуклеотидів. Вірус характеризується значною генетичною варіабельністю та високою частотою мутацій у геномі вірусу, що в свою чергу, разом із динамічною еволюцією пулу квазівидів є необхідними факторами, що дозволять ВГС ефективно накопичувати адаптивні еволюційні мутації, сприяючи тим самим виживання вірусу під селективним тиском навколишнього середовища і формуванню резистентності до противірусних препаратів [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Вірус гепатиту С відрізняється вираженою гетерогенністю. Згідно нової класифікації ВГС, прийнятої у 2013 році Міжнародним комітетом з таксономії вірусів, виділено 7 генотипів (від 1 до 7), кожен з яких включає субтипи, що представлені безліччю квазівидів. Висловлено думку про те, що ВГС розділювався на генотипи вже в процесі циркуляції ВГС серед людей, причому різні генотипи виникли у різні періоди часу. Ймовірно, це відбулося 550-1500 років тому [Ошибка! Источник ссылки не найден.] .

Ще однією досить поширеною причиною виникнення ЦП є довготривале надлишкове споживання алкоголю, що викликає низку алкогольних захворювань печінки, в тому числі цироз. Як відомо, спирт, полярна молекулярна речовина, є розчинним як у воді, так і в жирах. Після споживання, він всмоктується в кровообіг через ШКТ. Як правило, понад 95% поглиненого алкоголю метаболізується у печінці, а невелика його кількість виводиться безпосередньо через легені, із сечею та потом. Як показують дослідження [Ошибка! Источник ссылки не найден.], існують три основні метаболічні системи, які беруть участь в окислювальних процесах перетворення алкоголю в ацетальдегід. Першою з них є цитоплазматична алкогольдегідрогеназна система гепатоцитів, яка окислює етанол в ацетальдегід з допомогою нікотинамідаденіну (НАД⁺). Другою основною системою метаболізму алкоголю в печінці є ферменти цитохрому

P450, які перетворюють хімічні молекули в полярні метаболіти перед виведенням. Третя метаболічна система – система каталази. Гемвмісний ензим каталаза зазвичай каталізує реакції руйнування перекису водню у з утворенням води та молекулярного кисню, а також здатний каталізувати окислення спирту до ацетальдегіду.

Ожиріння печінки є найбільш ранньою реакцією на зловживання алкоголем. Згідно з дослідженнями **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**, надмірне вживання алкоголю збільшує співвідношення відновленого НАД до окисленого в гепатоцитах. Це призводить до алкогольного ураження печінки, порушуючи окислення жирних кислот у мітохондріях. Крім того, зловживання алкоголем збільшує експресію білка SREBP-1c (sterol regulatory element-binding proteins c), а також індукує активність ацетил-КоА-карбоксилази.

Патогенез цирозу печінки є досить складним процесом. В патогенезі ЦП значну роль відіграють етіологічні фактори (наприклад, алкоголь, вірусна інфекція чи набуті захворювання), що викликають некроз гепатоцитів та морфологічні зміни в структурі органу. В даному процесі особливе значення мають аутоімунні реакції, а також поширеність некрозу від центру дольки до портального тракту. Під дією внутрішньопечінкового тиску відбувається колапс дольки – втрата простору, що заміщується паренхімою. В результаті цього виникає зближення портального тракту та центральної вени, починає розростатись сполучна тканина. Вцілілі гепатоцити починають формувати вузли-регенерати, які разом з паренхімою, що залишилась утворюють псевдо дольки. Псевдодольки – це ділянки паренхіми, що втратили звичайну радикальну орієнтацію трабекул відносно центральної вени. В центрі псевдодольок відсутні центральні вени, периферично немає портальних трактів. Сполучнотканинні тяжі, що розростаються, стискають кровоносні судини, внаслідок чого відбувається порушення мікроциркуляції, облітерація венозних судин, підвищення внутрішньопечінкового тиску,

сповільнення швидкості портального кровотоку і зниження об'ємного кровотоку у печінці. В результаті всього цього відбувається фрагментація печінкової дольки, портальні судини з'єднуються з печінковою веною утворюючи артеріовенозні шунти і цими анастомозами кров поступає з ворітної вени, оминаючи паренхіму печінки, через що відбувається порушення оксигенації і живлення печінкових клітин, і все це призводить до некрозу. Наступний етап патологічного процесу – портальна гіпертензія призводить до підвищення тиску у ворітній вені, що обумовлено обструкцією всередині чи позапечінкових судин. Портальна гіпертензія призводить до появи спленомегалії та асцитів. Зі спленомегалією пов'язана тромбоцитопенія, лейкопенія та анемія. Асцит, в свою чергу, призводить до обмеження рухливості діафрагми, що збільшує ризики розвитку легневих ателектазів та пневмонії **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Особливості патогенезу фіброзу печінки пов'язані, особливо на початкових етапах, з етіологією хронічних дифузних захворювань печінки. При алкоголь-індукованих захворюваннях печінки алкоголь підвищує продуктування мітохондріями антиоксидантів в гепатоцитах, що призводить до розвитку апоптозу. Ацельдегід, як основний продукт метаболізму алкоголю, і активовані зірчасті клітини стимулюють запальні та фіброгенетичні сигнали. При вірусній етіології захворювання, окрім прямої та опосередкованої відповіді на інфекцію, деякі білки вірусів стимулюють запалення та фіброгенетичну активність зірчастих клітин.

При неалкогольній жировій хворобі печінки гіпергліцеринемія та резистентність до гліцерину призводять до підвищення в сироватці крові рівня вільних жирних кислот, в результаті чого розвивається стеатоз печінки, при цьому стимулюється оксидативний стрес і прозапальні цитокіни, які індукують апоптоз гепатоцитів і призводять до накопичення запальних клітин, що сприяє прогресуванню фіброзу **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Як відомо, печінка утворена паренхіматозними клітинами (тобто гепатоцитами) та іншими клітинами, більш відомими як непаренхіматозні клітини. Стінки печінкових синусоїдів вистелені трьома різними типами непаренхіматозних клітин: синусоїдальними ендотеліальними клітинами печінки, клітинами Купфера, та зірчастими клітинами печінки.

Зірчасті клітини печінки, також відомі як клітини Іто, ліпоцити, перисинусоїдальні клітини знаходяться в просторі Діссе, основною їх функцією є запасання вітаміну А та інших ретиноїдів. Множинні пошкодження чи вплив запальних цитокінів, таких як тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF)- β , фактор некрозу пухлин (TNF)- α та інтерлейкін (IL)-1, індукують перехід даних клітин зі стану спокою в активований. Активація є ключовою подією в ініціації та прогресуванні фіброзу печінки та основним фактором відкладення колагену і характеризується проліферацією та міграцією клітин, скороченням після трансформації в міофібробласти, утворенням великої кількості колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу (ECM), що зрештою призводить до фіброзу печінки.

Синусоїдальні ендотеліальні клітини утворюють синусоїдну стінку, яку також називають ендотеліальною вистилкою. Структурною характеристикою даних клітин є фенестри на поверхні ендотелію, що мають діаметр 150-175 нм і діють як динамічний фільтр, який сприяє обміну рідин, розчинених речовин та частинок між синусоїдальною кров'ю та гепатоцитами. Даний тип клітин володіють ендцитозною здатністю. Зловживання алкоголем може призвести до дефенестрації та зменшення їх кількості. При ЦП часто спостерігається дефенестрація синусоїдального ендотелію. Вважається, що дефенестрація та капіляризація ендотелію печінки є важливими в ініціації перисинусоїдального фіброзу печінки шляхом порушення метаболізму ретинолу та призводять до порушень обміну субстратів і вважаються основними факторами, що сприяють дисфункції печінки при ЦП.

Клітини Купфера, також відомі як зірчасті макрофаги, є спеціалізованими макрофагами, що вистилають синусоїди печінки, та частиною ретикулоендотеліальної системи. Клітини Купфера беруть участь у патогенезі різних захворювань печінки. Вони можуть бути активовані багатьма шкідливими факторами, такими як вірусна інфекція, алкоголь, дієта з високим вмістом жиру та відкладення заліза. Активовані клітини Купфера руйнують гепатоцит, продукуючи при цьому шкідливі розчинні медіатори, а також виконують роль антигенпрезентуючих клітин при вірусній інфекції. Вважається, що запалення печінки, опосередковане клітинами Купфера, посилює ушкодження печінки та фіброз.

Гепатоцити, що є основними клітинами печінки відіграють складну роль у патогенезі цирозу. Вони є мішенями для більшості гепатотоксичних агентів. Хронічні захворювання печінки або сприяють апоптозу гепатоцитів або запускають їх компенсаторну регенерацію. Ушкоджені гепатоцити вивільняють активні форми кисню та фіброгенні медіатори, індукують активацію зірчастих клітин печінки та стимулюють фіброгенну дію міофібробластів. Апоптоз гепатоцитів є частою подією при пошкодженні печінки та сприяє запаленню тканин, фіброгенезу та розвитку цирозу **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Гістологічні структурні зміни при ЦП призводять до спотворення печінкової судинної архітекτονіки, що збільшує опір до портальної крові і є початковим фактором, який призводить до розвитку потральної гіпертензії. Крім того, дисбаланс внутрішньопечінкової циркуляції призводить до звуження судин та викликає швидкі зміни портального тиску. Початкове підвищення тиску в системі ворітної вени в результаті підвищення внутрішньопечінкового судинного опору призводить до порушення кровообігу, найважливішим з яких є розвиток вісцеральної артеріальної вазодилатації. На відміну від печінкової циркуляції, у вісцеральних судинах продукція оксиду азоту збільшується. Вазодилатація вісцеральних капілярів

та артеріол призводить до збільшення портального кровотоку, що в поєднанні зі збільшенням внутрішньопечінкового судинного опору призводить до підвищення портального тиску, відомого як портальна гіпертензія. Оскільки на вісцеральне судинне русло припадає близько 25% від загального системного судинного опору, прогресуюча вазодилатація вісцеральних судин призводить до зниження ефективного об'єму артеріальної крові, що в свою чергу призводить до системної гіпотонії та активації нейрогуморальної судинозвужуючої системи (тобто симпатичної НС, РААС, неосмотичного вивільнення вазопресину). Зокрема, це призводить до затримки натрію та води, тобто збільшується обсяг плазми в кров'яному руслі. Відбувається трансудація та накопичення рідини у черевній порожнині, що обумовлює розвиток асцити, а також набряків **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Незалежно від етіологічних факторів, прогресування хронічних хвороб печінки включає хронічне пошкодження паренхіми, стійке посилення запальної реакції та фіброгенезу. Фіброгенез печінки є високо інтегрованим молекулярним, клітинним та тканинним процесом, що має низку загальних та незалежних від етіологічних факторів механізмів, та з іншого боку специфічні чинники розвитку має суттєвий вплив. Ушкодження печінки при цирозі супроводжується хронічною запальною відповіддю завдяки ряду прозапальних цитокінів, що насамперед пов'язані з оксидантним стресом. Активування природжених чи адаптивних клітин імунітету спричиняє трансформацію профіброгенних клітин в міофібробласти, що утворюють компоненти позаклітинного матриксу. Фіброгенез печінки, незалежно від чинників, що його спричинили, регулюється посиленою перехресною взаємодією між різними популяціями клітин печінки, до якої входить продукування та вивільнення медіаторів (цитокінів, хемокінів, радикалів, факторів росту, адипокінів тощо). Печінкові міофібробласти відіграють в процесі фіброгенезу головну роль, оскільки володіють високим ступенем проліферації та є скоротливими, що першочергово відповідають за надмірне

відкладання складових екстацелюлярного матриксу та залучені до його ремоделювання, що простежується при ЦП [Ошибка! Источник ссылки не найден.] .

Швидкість розвитку посиленого фіброзоутворення у печінці при ЦП зумовлює прогноз захворювання. Оксидативний стрес є одним з ініціаторів фіброгенезу та характеризується нарощенням утворення вільних радикалів, що пошкоджують клітини печінки і зменшенням антиоксидантного захисту. Дослідження вказують, що у пацієнтів з ЦП відмічається активація процесів пероксидного окислення ліпідів. Наприклад, перевищення рівнів малонового альдегіду та дієнових кон'югатів у крові пацієнтів, що обумовлено загальною токсичною дією алкоголю на організм. Дані показники свідчать про те, що потужність процесів ПОЛ обумовлює ступінь залучення запалення в печінці посилення цитолізу гепатоцитів [Ошибка! Источник ссылки не найден.] .

1.2. Клінічні симптоми при цирозі печінки

Цироз печінки, незалежно від причини його виникнення, часто протікає безсимптомно до появи епізоду гострої декомпенсації. Розвиток печінково-специфічних ускладнень, таких як портальна гіпертензія, печінкова недостатність, асцит, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, інфекції та печінкова енцефалопатія, виникають у 15% пацієнтів з ЦП щороку – частота та важкість зростають у міру порушення функціонального резерву печінки та поступового погіршення її структури [Ошибка! Источник ссылки не найден.] .

Клінічний перебіг цирозу печінки характеризується наявністю у пацієнтів низки клінічних синдромів: диспепсичного, астено-вегетативного, мезенхіально-запального, гепатодепресивного, цитолітичного, а також больового, холестатичного, геморарагічного, лихоманкового, набряково-асцитичного, енцефалопатичного [Ошибка! Источник ссылки не найден.] .

Астено-вегетативний синдром при ЦП характеризується такими ознаками як загальна неміч, швидка стомлюваність, зниження працездатності, підвищена дратівливість і реєструється у 100% хворих **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

При огляді хворого з ЦП найчастішим симптомом є жовтяниця, тобто жовте забарвлення очних склер, шкірних покривів та слизових оболонок різного ступеня. Також об'єктивно спостерігаються малиновий колір язика (т.зв. «печінковий»), сліди розчухів внаслідок свербіння шкіри, зниження овоłosіння тіла, гінекомастія у чоловіків. Крім цього, на тілі можуть виявлятися геморагічні прояви, своєрідні судинні утворення на шкірі у вигляді зірочок (телеангіоектазії), пальмарна еритема (почервоніння долонь та пальців), збільшення печінки, болючість під час пальпації печінки. По мірі розвитку захворювання печінка стає щільною, бугристою, виходить з-під краю реберної дуги та виникає збільшення селезінки. Живіт збільшується за рахунок накопичення рідини у черевній порожнині (асцит), на передній та бокових поверхнях живота з'являються розширені вени (голова медузи). При огляді виявляють набряки.

З боку нервової системи відзначається слабкість, втрата апетиту, зниження маси тіла, енцефалопатію, з боку травної системи – диспепсичні явища (нудота, блювання, діарея), метеоризм, збільшення навколоушних слинних залоз. З боку дихальної системи відзначається гіпоксемія, тахіпноє, задишка **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Енцефалопатичний синдром при ЦП у вигляді проявів печінкової енцефалопатії є одним з найпоширеніших ускладнень ЦП та захворювань печінки загалом і серйозно погіршує якість життя пацієнтів та створює несприятливе становище не тільки для хворого, а й для його сім'ї. Печінкова енцефалопатія характеризується гострим чи хронічним ураженням головного мозку при хворобах печінки і ЦП та зустрічається у 60-70% пацієнтів з хронічними хворобами печінки, та приблизно 50-80% випадків при ЦП.

Виникає дане ускладнення через порушення детоксикаційної функції печінки, оскільки в організмі людини детоксикація аміаку здійснюється з допомогою біосинтезу сечовини в печінці в орнітиновому циклі та утворення глютаміну. Основним шляхом зв'язування аміаку є орнітиновий цикл.

Клінічно симптоми печінкової енцефалопатії при ЦП проявляються у вигляді неврологічних та психічних розладів. Патогенез ПЕ є складним і не є з'ясованим до кінця. Вважається, що в патогенезі ПЕ важливу роль відіграють азотовмісні сполуки, що утворюються в кишечнику та несприятливо діють на мозкову функцію, а також вплив різноманітних ендотоксинів серед яких меркаптани, похідні фенолу, індолу, коротко- та середньо ланцюгові жирні кислоти. У нормі нейтралізація даних сполук здійснюється у печінці **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Найбільш важкими ускладненнями ЦП є печінкова кома, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, тромбоз ворітної вени, гепаторенальний синдром, формування раку печінки. Особливо при алкогольному цирозі, найчастіше, спостерігаються інфекційні ускладнення у вигляді пневмонії, перитоніту та сепсису **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Гепаторенальний синдром при цирозі характеризується функціональною нирковою недостатністю на фоні печінкової недостатності. Розвиток гепаторенального синдрому виникає через збідніння ниркового кровообігу внаслідок стійкого звуження судин нирок та розширення судин паренхіматозних органів **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Найбільш часте ускладнення при цирозі печінки – портальна гіпертензія, що характеризується зростанням кров'яного тиску у ворітній вені печінки. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини при цирозі печінки виявляє наявність вільної рідини в черевній порожнині та малому тазі. Печінка може бути збільшена, зменшена або нормальних розмірів, а також збільшення селезінки. Саме збільшення селезінки при цирозі печінки, що ускладнюється портальною гіпертензією, вважається однією з причин

зниження вмісту тромбоцитів у крові, що спричинює порушення згортання крові у пацієнтів з ЦП [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Гістологічними ознаками ЦП є дистрофія та некроз гепатоцитів, запальна інфільтрація, порушення регенерації, дифузний фіброз, структурна перебудова та деформація органа з формуванням вузлів регенерації, що складаються з проліферуючих гепатоцитів та пронизані сполучнотканинними прошарками (септами). Виникають так звані несправжні дольки, у яких виявляються неправильно розташовані судини. Особливості морфології можуть залежати від основного ураження, що призвело до ЦП. Наприклад, тільця Маллорі (алкогольний гіалін) при алкогольній етіології, надлишок жирових вакуолей при неалкогольному стеатогепатиті, «пісочні» ядра гепатоцитів при вірусних гепатитах [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

1.3. Характеристика змін біохімічних показників крові хворих на цироз печінки

В діагностиці ЦП величезну роль відіграють не лише дані анамнезу, скарги пацієнта, дані фізикального огляду, інструментальних досліджень, а й дані лабораторних досліджень крові, оскільки при цирозі печінки, що характеризується враженням такого життєво важливого органу як печінка, спостерігається низка змін даних параметрів. Зміни показників крові виявляються як у показниках гемограми, так і в біохімічних показниках, а також показниках згортання крові [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Щодо показників гемограми, у випадку ЦП виявляється анемія здебільшого легкого ступеня у більш ніж половини хворих на ЦП різного генезу. У невеликої частини хворих фіксується лейкопенія та тромбоцитопенія. Також фіксується пришвидшення ШОЕ.

Тромбоцитопенія при цирозі печінки є наслідком збільшення секвестрації селезінки внаслідок синдрому портальної гіпертензії та

подальшого гіперспленізму, зниження продукування тромбопоєтину, токсичного чи вірус індукованого пригнічення мегакаріоцитопоезу. Рівень тромбопоєтину в сироватці крові хворих на цироз печінки значно знижений, отже це є центральним механізмом тромбоцитопенії при цирозі. Тромбоцитопоєтин синтезується у гепатоцитах, а отже знижується при ушкодженні або руйнуванні клітин печінки [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Щодо показників біохімічного дослідження крові, спостерігається підвищення рівня білірубіну за рахунок обох фракцій у всіх хворих на ЦП. Показники активності амінотрансфераз, лужної фосфатази при ЦП є вищими за фізіологічну норму. Підвищення активності амінотрансфераз свідчить про цитоліз – ураження гепатоцитів та вивільнення даних ензимів у кров [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. З боку білкового обміну виявлялась диспротеїнемія, тобто зрушення за рахунок білкових фракцій – гіпергаммаглобулінемії та гіпоальбумінемії.

В показниках згортання крові відзначається зниження протромбінового індексу та інших показників згортання [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Нерідко у хворих на цироз печінки виявляють зниження рівнів вмісту альбуміну та протромбіну, що вказує на порушення синтетичної функції печінки [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Значення показників електролітного обміну при ЦП також зазнають зміни. Відзначається, що такі показники іонограми як калій, натрій, хлориди може бути нижчим за норму [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Крім того, у пацієнтів з ЦП спостерігається активація процесів ПОЛ, тому змін зазнають і параметри окисно-відновної системи. Серед таких параметрів - показники малонового альдегіду та дієнових кон'югатів, що перевищують фізіологічну норму у випадку захворювання, а також зниження

показника СОД. Дані зміни свідчать про значний дисбаланс в окисно-відновній системі [Ошибка! Источник ссылки не найден.; Ошибка! Источник ссылки не найден.].

II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилось на базі КП «Хмельницька міська лікарня». Було опрацьовано 47 історій хвороби, а саме даних лабораторних показників пацієнтів з цирозом печінки на стадії декомпенсації. Діагноз цирозу встановлений на підставі комплексного клінічного обстеження, що включало в себе збір анамнезу захворювання, деталізацію скарг пацієнтів, клінічне обстеження (огляд, пальпація, аускультация), використання інструментальних та лабораторних досліджень. Клінічні симптоми характеризували типовими для цирозу печінки проявами у вигляді скарг на загальну неміч, нездужання, біль у правому підребер'ї, диспепсичним розладами, а також об'єктивними ознаками у вигляді іктеричності (пожовтіння) шкірних покривів та слизових оболонок різного ступеня вираженості, асцити (збільшення живота у розмірах через накопичення рідини), набряків, астенії.

При надходженні до відділення хворим за призначенням лікаря проводився забір крові на біохімічні дослідження, що включали в себе:

- загальний аналіз крові – визначення гемоглобіну, гематокриту, ШОЕ, формених елементів (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити);
- біохімічний аналіз крові – визначення загального білка, сечовини, креатиніну, білірубіну, амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), електролітів, глюкози;
- коагулограма з визначенням ступеня тромботесту, активованого часткового тромбінового часу, протромбінового індексу та фібриногену.

Визначення біохімічних показників

Дослідження крові виконували з допомогою автоматичних аналізаторів.

Визначення показників *загального білка, загального білірубіну, амінотрансфераз, сечовини, креатиніну* проводилось з допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ERBA XL-100. Принцип роботи ґрунтується на методі фотометрії, тобто вимірювання коефіцієнта пропускання (поглинання) світла на різних довжинах хвиль, а також методів турбідиметрії, колориметрії, прямої потенціометрії.

Для визначення *електролітів* використовували аналізатор електролітів DH-505. Принцип роботи приладу: робота іоноселективних електродів (ISE) заснована тому, що існує лінійна залежність між електричним потенціалом вимірювальних електродів та електрода порівняння, занурених у в один і той самий розчин, та логарифмом активності (або «ефективна концентрація») іонів в розчині. Активність іонів в розчині є мірою числа іонів, що беруть участь у тій чи іншій реакції, в даному випадку взаємодіючих з мембраною ISE. Це завжди менше, ніж фактична кількість іонів, наявних у розчині (тобто концентрація), оскільки рухливість іонів зменшується за рахунок присутності інших іонів в розчині. Чим вище концентрація інших іонів, незалежно від того, однакові вони чи відрізняються від вимірюваних видів, то сильніше цей гальмуючий ефект і тим більше різниця між активністю та концентрацією.

Обробка отриманих результатів була здійснена статистично з допомогою програми Microsoft Excel 2010 згідно з рекомендаціями. Одержані результати було представлено у вигляді середньої величини та математичної похибки середнього ($M \pm m$). Для порівняння середніх величин досліджуваних груп застосовували методи параметричної статистики – критерій t-Стюдента. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проводили аналіз клінічних та біохімічних лабораторних даних хворих на цироз печінки. Дослідження проводили у 2022-2023 роках. Серед 47 обстежуваних пацієнтів було 29 чоловіків та 18 жінок. Вік хворих становив 37- 69 років. Середній вік обстежуваних складав 47,8 років. Середній вік чоловіків становив 48,1 років, жінок – 47,5 років. Тобто, переважна кількість пацієнтів працездатного віку.

Усі пацієнти мали третю стадію розвитку ЦП (стадія декомпенсації), що характеризується печінково-клітинною та судинною декомпенсацією в результаті критичного зменшення чисельності функціонуючих паренхіматозних клітин (гепатоцитів) та грубих розладів циркуляції крові, лімфи та жовчі. Декомпенсація ЦП клінічно проявлялась у вигляді вираженої жовтяниці, симптомами геморагічного синдрому та печінкової енцефалопатії. Крім того, вираженими є симптоми портальної гіпертензії важкого ступеня – асцит, набряки, кровотечі з варикозно-розширених вен.

Відповідну лабораторну діагностику здійснювали у день надходження та у різні доби лікувального процесу. Результати клінічних та біохімічних досліджень аналізували у обстежених групах хворих, що склались з 29 чоловіків (15 чоловіків з ЦП, асоційованим з вірусом гепатиту С, 14 – з алкогольним ЦП) та 18 жінок (9 – вірусна етіологія та 9 – алкогольна).

Аналіз даних спостережень дозволив констатувати, що 49% хворих мали цироз печінки пов'язаний із вживанням алкоголю, причиною хвороби у 51 % був вірусний гепатит С. Причому, кількість випадків алкогольіндукованих цирозів печінки переважав серед чоловіків, для жінок зафіксовано однакову кількість захворювань, причиною яких були вірусні та хімічні фактори. Етіологія захворювання підтверджувалась шляхом з'ясування анамнезу життя хворих, вірусна етіологія підтверджувалась з допомогою дослідження сироватки крові на вірусні гепатити.

Комплексне лікування було спрямоване на корекцію синдромів при цирозі печінки та передбачало:

- Корекцію метаболічних порушень (розчини амінокислот, гепатопротектори, вітаміни B₁, B₆, B₁₂, C, фолієва кислота)
- Дезінтоксикаційну терапію (ізотонічні натрію хлориду, глюкози, розчин альбуміну 10%)
- Корекцію набряково-асцитичного синдрому (сечогінні)
- Усунення гіповолемії, інфузійна терапія (розчини кристалоїдів)
- Гемостатичну та кровозамісну терапію при кровотечах.

Аналізували динаміку вмісту загального білка, сечовини та креатиніну, загального білірубіну (пряма та непряма фракція), показники електролітів (калій, натрій, хлориди), глюкози та амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ).

Показник вмісту загального білка відображає концентрацію білків (альбумінів та глобулінів) плазми крові і є важливим показником функції печінки, оскільки саме у печінці відбувається біосинтез білка. Це інформативна діагностична ознака печінкової недостатності [Ошибка! Источник ссылки не найден.;Ошибка! Источник ссылки не найден.;Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Як відомо, при захворюваннях печінки порушується білковий обмін. Нами виявлено, що при цирозі печінки показник вмісту загального білка є дещо зниженим, тобто, спостерігалась гіпопротеїнемія. Середні значення вмісту загального білка у хворих на цироз печінки чоловіків та жінок до початку лікування були дещо зниженими, крім групи чоловіків з алкогольним цирозом. В даній групі показник знаходився в межах фізіологічної норми, проте в процесі лікування також знижувався. Не зважаючи на проведене лікування, показники загального білка залишались нижчими за норму на 3-тю добу проведення терапії і надалі залишаються зниженими (рис. 3.1.). Найглибші порушення зафіксовані у групі жінок з вірусіндукованим цирозом печінки – вміст загального білка знижений на

12,5% від нижньої межі норми. Спостерігається тенденція до подальшого зниження показника загального білка протягом проведеного лікування.

Порушення білкового обміну відбувається за рахунок зміни співвідношення між білками плазми. Як правило, гіпопротеїнемія, пов'язана з гіпоальбумінемією, тобто, зниження вмісту загального білка відбувається за рахунок зниження концентрації альбумінів. Центральним механізмом, що призводить до таких розладів є розвиток гепатопривного синдрому (печінково-клітинної недостатності) в основі якого лежить зниження білоксинтезуючої функції печінки при даному захворюванні, що обумовлені, ураженням гепатоцитів та змінами архітекτονіки органу. В подальшому, причинами зниження концентрації загального білка, можливо, є ускладнення у вигляді портальної гіпертензії, що в свою чергу, призводить до появи асцити та набряків та виходу білка у асцитичну рідину та інтерстицій. Таким чином, значно менша кількість альбуміну потрапляє у кров'яне русло, що виявляється зниженням показника вмісту загального білка плазми крові.

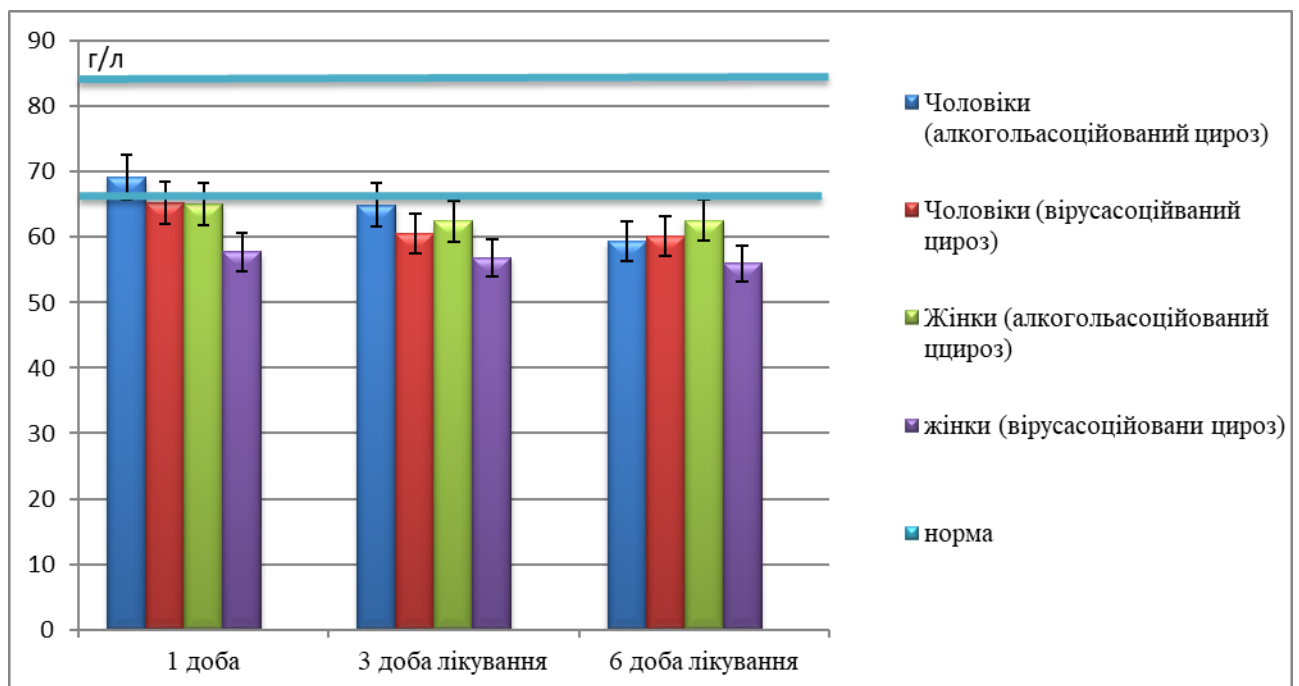


Рис. 3.1. Вміст загального білка у крові хворих на ЦП

Одним з кінцевих метаболітів білкового обміну, що є продуктом розпаду білків та амінокислот є сечовина. Як відомо, сечовина утворюється у печінці в результаті перетворення токсичного аміаку шляхом дезамінування амінокислот. Метаболічний шлях, в якому відбувається дане перетворення називається цикл сечовини, або ж орнітиновий цикл, представлений послідовністю ензиматичних реакцій, що призводять до утворення сечовини.

Даний показник виступає важливим діагностичним маркером широкого діапазону сполук, що накопичуються в організмі пацієнтів з розладами ниркової функції та, крім того, є цінним діагностичним параметром функціонального стану печінки.

Показник концентрації сечовини крові хворих на цироз печінки також зазнає змін. Зафіксовано, що даний показник є підвищеним у всіх групах пацієнтів, незалежно від статі та етіології захворювання.

У групі хворих чоловіків з алкогольним цирозом показник вмісту сечовини є вищим за норму: вміст сечовини, в даній групі у середньому зріс на 36 %. У групі чоловіків з вірусасоційованим ЦП виявлено збільшення показника в середньому на 28%. Зростання показника виявлено також у групах хворих жінок – у жінок з алкогольним цирозом печінки показник сечовини зріс в середньому на 61% порівняно з нормою.

Найбільші зміни даного показника характерні для групи хворих жінок, у яких цироз розвинувся як наслідок вірусної інфекції. У даній групі вміст сечовини зростає у 2,8 разів за верхню межу норми. Причиною зростання вмісту сечовини вірогідно є порушення функції нирок та змін в регуляції тону судин внаслідок розвитку гепаторенального синдрому. Порушення функції нирок розвивається внаслідок відхилення від норми системного кровоплину, що зумовлено розширенням судин внутрішніх органів, та призводить до вазоконстрикції ниркових артерій, зменшення перфузії нирок. Велике значення при цьому має зниження внутрішньосудинного обсягу

рідини, обумовлене розширенням периферичних судин через надмірне продукування оксиду азоту ендотеліальними клітинами судин, що виникає при прогресування печінкової недостатності та синдрому портальної гіпертензії.

Привертає увагу тенденція до подальшого зростання у даній групі жінок протягом наступних діб проведеного лікування (рис.3.2). Підвищення показника сечовини ймовірно свідчить про порушення виведення сечовини нирками, тобто порушення функціонування видільної системи.

Розвиток дисфункції нирок у пацієнтів з ЦП є складовою частиною природного перебігу хвороби та відображає його тяжкість [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

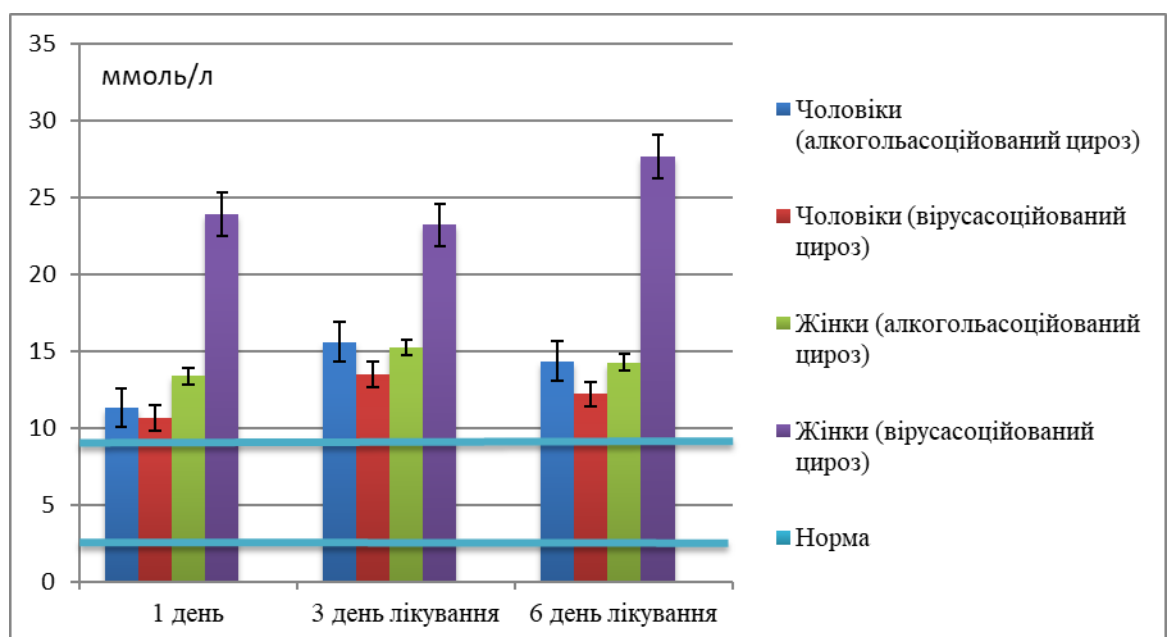


Рис. 3.2. Вміст сечовини крові у хворих на ЦП

Ще одним досить важливим показником роботи нирок є концентрація сироваткового креатиніну. Креатинін є кінцевим продуктом перетворення креатин фосфату, що утворюється в м'язах та не реабсорбується в канальцях нирок. При важких враженнях печінки, на фоні печінкової недостатності виникає ускладнення у вигляді гепаторенального синдрому – патологічного

стану, при якому порушуються функції нирок, тобто виникає функціональна ниркова недостатність без органічних змін в нирках. Даний патологічний стан проявляється змінами біохімічних показників, таких як вміст креатиніну, калію та натрію [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Виявлено, що при цирозі печінки середні значення показника вмісту креатиніну крові у першу добу до початку лікування у хворих чоловіків, а також у групі хворих жінок з алкогольсоційованим цирозом не виходять за межі фізіологічної норми (рис. 3.3.).

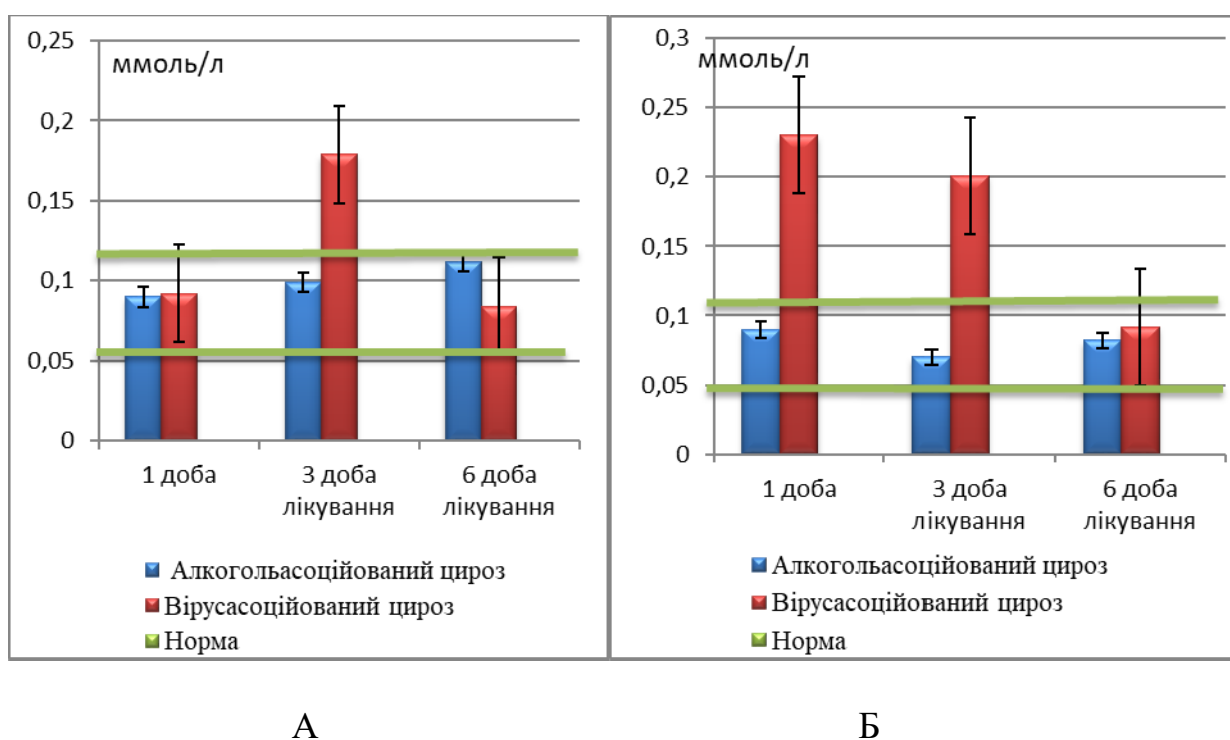


Рис. 3.3. Вміст креатиніну крові хворих на ЦП
(А – чоловіки; Б – жінки)

Спостерігається підвищення показника креатиніну у групі чоловіків з вірусним цирозом на 3й день лікування – в середньому показник зріс на 55%. Станом на 6 день проведеного лікування вміст сечовини у даній групі хворих нормалізується.

Привертає увагу факт підвищення вмісту креатиніну у жінок з вірусним цирозом печінки. Зафіксовано підвищення вмісту креатиніну у

групі хворих жінок з вірусасоційованим цирозом у 2,4 рази вище фізіологічної норми. Проведення відповідного лікування дозволяє нормалізувати вміст креатиніну у жінок з вірус асоційованим цирозом печінки.

Біохімічними маркерами ушкодження печінки є показники вмісту білірубіну та активність ферментів амінотрансфераз. Аналіз показників біохімічного дослідження крові хворих на цироз печінки виявив також зміни серед таких важливих діагностичних параметрів захворювань печінки як показники вмісту білірубіну та амінотрансфераз.

Як відомо, білірубін є основним з жовчних пігментів та в нормі утворюється при розпаді старих, пошкоджених та нефункціональних еритроцитів, що відбувається шляхом фагоцитозу макрофагами переважно в селезінці, а також в у печінці, кістковому мозку. В результаті розпаду гему за дії ензиму ендоплазматичного ретикулуму гем-оксидази утворюється білівердин, що в подальшому відновлюється до білірубіну за дії білівердинредуктази. Білірубін утворюється головним чином у клітинах ретикулоендотеліальної системи селезінки та кісткового мозку. Також, у процесах утилізації та переробки нефункціональних клітин крові суттєву роль відіграють спеціалізовані клітини печінки – клітини Купфера, також відомі як зірчасті макрофаги, що вистилають синусоїди печінки та є частиною системи мононуклеазних фагоцитів.

Непрямий білірубін, або некон'югований, як відомо, є ліпофільним та гідрофобним. Утворений у селезінці некон'югований білірубін має потрапити до печінки для подальшого його зв'язування з глюкуроновою кислотою. Внаслідок ураження паренхіматозних клітин печінки, тобто гепатоцитів, порушуються синтетична та дезінтоксикаційна функції печінки. Порушується здатність печінки синтезувати диглюкорунід через зниження активності ензиму УДФ-глюкорунілтрансферази та виділення його у жовч, що і є причиною зростання непрямого білірубіну в крові. Крім того, як

зазначено вище, рівень вмісту загального білка при цирозі є зниженим (здебільшого за рахунок альбумінів). Ймовірно, виникає порушення зв'язування непрямого білірубіну з альбумінами, що в свою чергу, призводить до накопичення білірубіну у тканинах, зокрема у тканинах головного мозку. Внаслідок цього, виникають розлади метаболічних процесів у тканинах, що спричиняє розвиток важкої печінкової енцефалопатії при цирозі печінки **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Ще одним патологічним механізмом, що сприяє підвищенню вмісту білірубіну є порушення інактивації уробіліногену. Через ушкодження гепатоцитів, порушується процеси захоплення уробіліногену ними, внаслідок чого уробіліноген продовжує циркулювати в крові. Подальше посилення ушкодження гепатоцитів призводить до порушення екскреції прямого білірубіну. Непрямий (некон'югований) білірубін, що підлягає кон'югації з глюкороновною кислотою, перетворюється на прямий (кон'югований) білірубін. Але через пошкодження мембран гепатоцитів відбувається витік прямого білірубіну та жовчних кислот назад у венозний синус і подальша циркуляція прямого білірубіну в кров'яному руслі, що зумовлює підвищення прямої фракції білірубіну.

Нами зафіксовано, що зростання вмісту загального білірубіну спостерігалось у всіх хворих з цирозом печінки та при цьому зумовлювало появу у хворих об'єктивної ознаки – жовтяниці. Найвищий рівень білірубіну зафіксовано у жінок з алкогольним цирозом печінки порівняно з іншими групами хворих. В даній групі рівень загального білірубіну був підвищеним у 12,1 разів. Найнижчий рівень загального білірубіну виявлено у жінок з вірусною етіологією – спостерігалось зростання у 6,5 разів. Проведення дезінтоксикаційної терапії протягом 6 днів призводить до часткового зниження показників білірубіну, але тільки в невеликої частини хворих спостерігається зниження його до нормальних значень (рис. 3.4). Зростання

вмісту білірубіну при цирозі печінки, вірогідно, зумовлено порушенням процесу його утилізації у гепатоцитах та розладом у механізмах утворення білірубіну. Зокрема, підвищення вмісту загального білірубіну відбувається за рахунок обох його фракцій, але більшою мірою за рахунок прямої фракції. Зростання прямої фракції білірубіну є проявом порушення плинності мембран гепатоцитів.

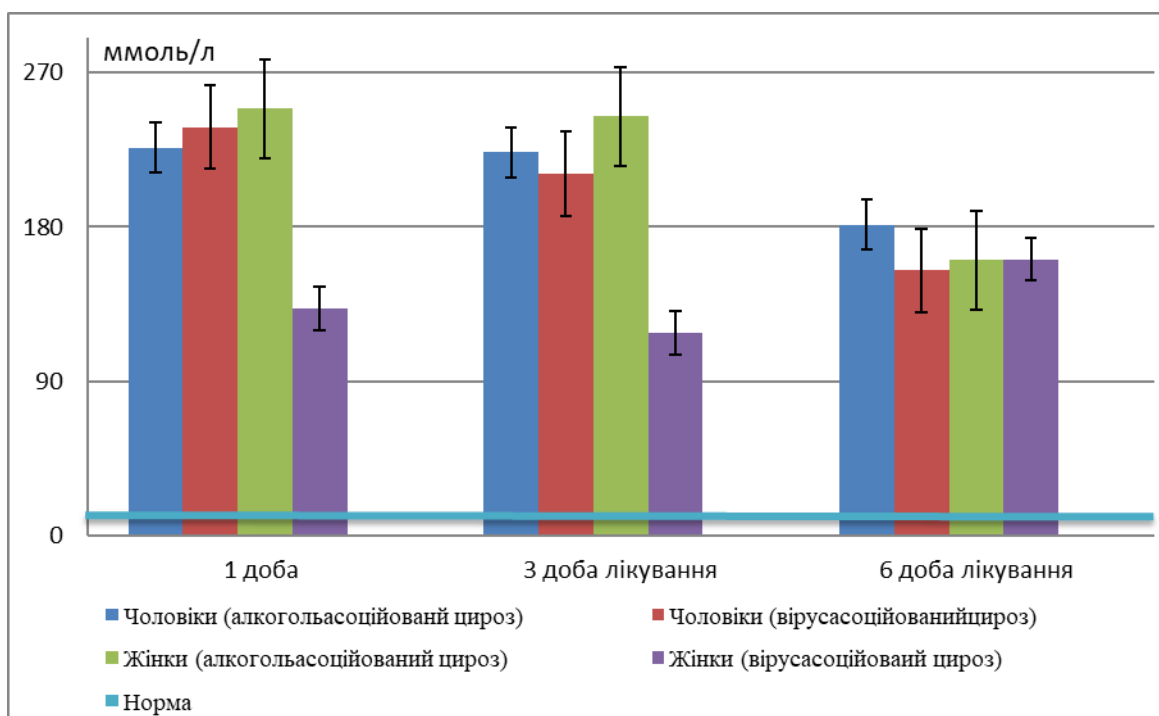


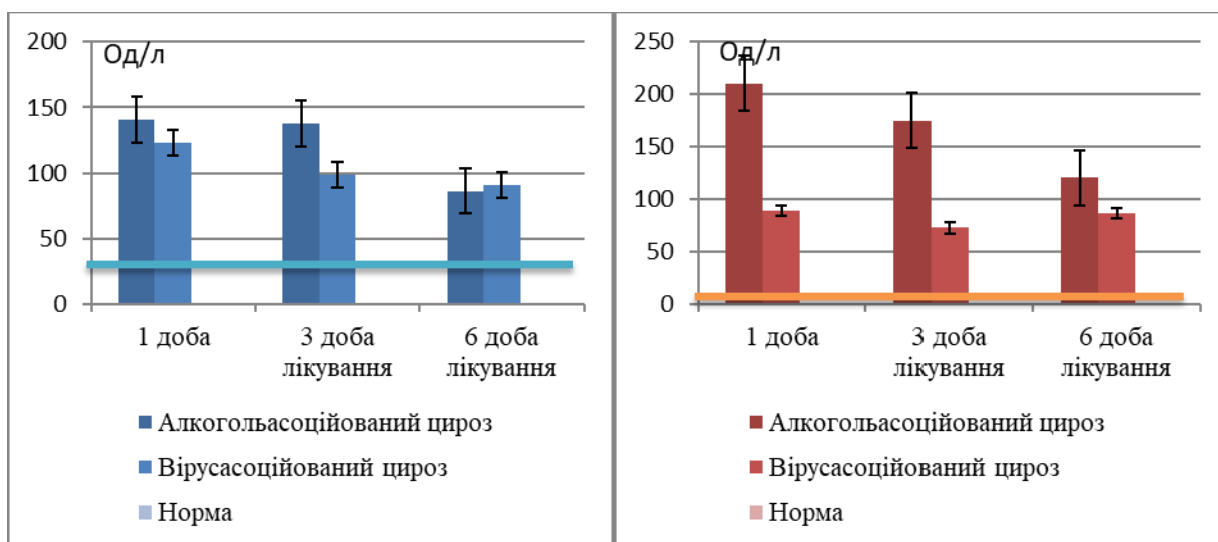
Рис.3.4. Вміст загального білірубіну у хворих на цирроз печінки

Визначення активностей амінотрансфераз є цінними біохімічними та діагностичними маркерами захворювань печінки. Ензими АЛАТ і АсАТ каталізують реакції трансамінування, тобто перенесення аміногруп амінокислот на кетокислоти без утворення вільного аміаку. У складі простетичної групи амінотрансферази містять похідні вітаміну В6, тобто коферментом є піридоксальфосфат.

Відомо, що фермент аспартатамінотрансфераза локалізований більшою мірою в мітохондріях клітин та каталізує реакцію зворотного перенесення аміногрупи з аспартату на α -кетоглутарову кислоту з утворенням оксалоацетату та глутамату. Реакція відбувається за участю кофермента

піридоксальфосфату (похідного вітаміну В₆). АсАТ в клітині існує у двох формах ізоензимів – мітохондріальна та цитоплазматична. Найбільша концентрація АсАТ представлена у серцевому м'язі, печінці, а також скелетних м'язах, нирках.

Підвищення активності АсАТ виявляли у всіх проаналізованих випадках (рис.3.5.). У чоловіків з алкогольним цирозом показник АсАТ був підвищеним у 3,8 разів, з вірусним – у 3,3 рази. У жінок рівні сироваткового АсАТ зростали у 6,7 разів в групі з алкогольним ЦП, та у 2,8 разів з вірусним ЦП. Лікуванням протягом 6 діб не вдалось нормалізувати показники АсАТ, однак невелике зниження активності все ж таки спостерігається. Відмічено вірогідну різницю між показниками АсАТ у групах хворих з різною етіологією захворювання: у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки показник активності ензиму був вищим за такий з вірусною етіологією. Крім того, виявлено статеву відмінність: у жінок рівень АсАТ є вірогідно вищим за такий у чоловіків.

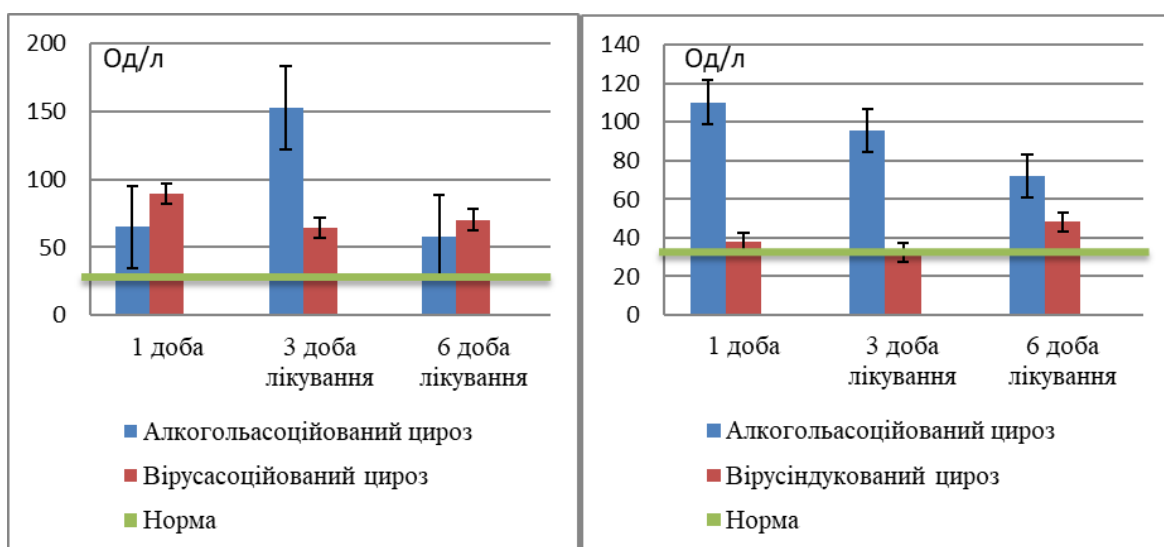


А

Б

Рис. 3.5. Активність аспаратамінотрансферази сироватки крові у хворих з ЦП (А-чоловіки; Б - жінки)

Оцінка результатів біохімічних досліджень виявила підвищення активності іншого не менш важливого органоспецифічного ензиму – аланінамінотрансферази, що каталізує реакції зворотного перенесення аміногрупи з аланіну на α -кетоглутарову кислоту з утворенням пірувату. Як відомо, АлАТ є широко поширеною в тканинах організму людини, насамперед присутня у печінці, що є визначальним у діагностиці захворювань даного органу. Крім того, вважають, що АлАТ є більш високоспецифічною ознакою ушкодження печінки. Нами виявлено зростання показника АлАТ у чоловіків з алкогольним цирозом у 1,6 разів, з вірусним у 2,2 рази. У хворих жінок з алкогольним ЦП активність АлАТ зростала у 3,4 рази, а з вірусним цирозом лише у 1,1 рази. Спостерігається зростання показника АлАТ майже вдвічі у хворих чоловіків з алкогольним цирозом на третю добу порівняно з першою добою та показником у групі чоловіків з вірусним цирозом. Виявлено, що у жінок з алкогольним цирозом печінки середні значення показника АлАТ перевищують такі у жінок з вірусним ЦП майже втричі, а також залишаються вищими за норму і показник у жінок з вірусним цирозом на третю та шосту доби лікування (рис.3.6). Причиною цього, можливо, є вища ступінь вираженості цитолізу паренхіматозних клітин печінки у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки, обумовлена токсичною дією етанолу.



А

Б

Рис.3.6. Активність аланінамінотрансерази сироватки крові хворих на ЦП (А – чоловіки; Б- жінки)

Внаслідок ураження печінки та ушкодження гепатоцитів ензими АлАТ та АсАТ швидко потрапляють в кров, що й обумовлює зростання сироваткових рівнів даних ферментів [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Вихід ензимів з гепатоцитів у кров'яне русло відбувається в результаті підвищення проникливості мембран клітин та руйнування самих клітин. Аналіз біохімічного дослідження свідчить також про наявність цитолітичного синдрому, що характеризує некроз та запалення печінкових клітин, і проявляється зростанням активності сироваткових амінотрансфераз. Ушкодження гепатоцитів з некрозом чи без нього призводить до стрімкого надходження внутрішньоклітинних компонентів у кров, що обумовлює зростання ензиматичної активності не тільки АлАТ і АсАТ, а й інших ензимів серед яких ЛДГ₄, ЛДГ₅, ГГТ, глутатіонтрансферази тощо.

У зв'язку з тим, що обидва показники ензиматичної активності є органоспецифічними, важливим діагностичним показником є коефіцієнт де Рітиса. Коефіцієнт де Рітиса, як відомо, відображає співвідношення показника ензиму АсАТ до показника АлАТ. У нормі він становить 0,91-1,33. Проведений нами розрахунок та аналіз співвідношення АсАТ/АлАТ показав що коефіцієнт де Рітиса у хворих чоловіків та жінок з алкогольним цирозом, а також у хворих жінок з вірусним цирозом більший 2. У чоловіків з вірусним цирозом становив 1,97. Загалом, підвищення коефіцієнта де Рітиса можна пояснити такими взаємопов'язаними причинами, як: зниження активності АлАТ у печінці; вичерпання 5'-фосфату піридоксалу в печінці хворих з хронічним алкоголізмом; пошкодження мітохондрій, що призводить до зростання сироваткової активності мітохондріальної АсАТ у пацієнтів з надмірним вживанням алкоголю. Також, можливий певний зв'язок між

прямим токсичним впливом алкоголю та коефіцієнтом де Рітиса [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Проаналізовано показники вмісту деяких електролітів плазми крові. Оцінці підлягали такі показники електролітів як вміст калію, натрію та хлоридів. Показники вмісту електролітів при цирозі печінки також зазнають змін.

Аналіз показників електролітів не виявив змін показника калію – середні значення показника у досліджуваних групах пацієнтів не виходили за межі фізіологічної норми. Не зважаючи на те, що середні значення показників калію не виходили за межі референтних значень, у окремих пацієнтів зафіксовано зниження даного показника.

Аналіз показника натрію крові виявив зниження концентрації натрію у хворих чоловіків з вірусасоційованим ЦП. Проведенням комплексного лікування вдається повернути показник до норми. У інших групах пацієнтів, середні значення показника не виходять за межі фізіологічної норми. Спостерігається також тенденція до зниження показника у хворих жінок з вірусною етіологією захворювання. Ймовірно, що у хворих з вірусасоційованим цирозом печінки, спостерігається тенденція до зниження вмісту натрію крові. Причиною цього може бути вихід натрію в міжклітинний простір та порожнини організму (набряки та асцитична рідина). Зниження концентрації натрію може свідчити про глибокі зміни тканинного метаболізму.

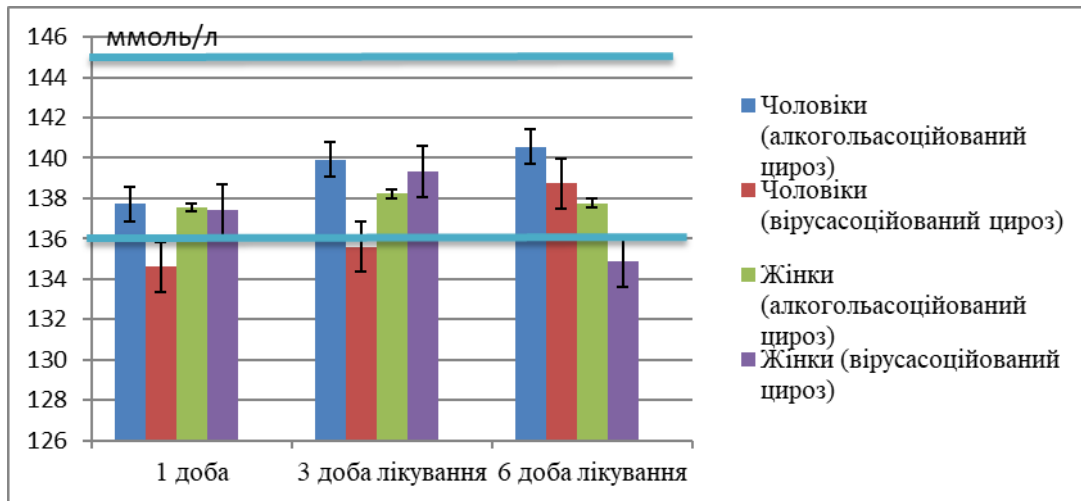


Рис.3.7. Вміст натрію крові у хворих на цирроз печінки

Концентрація хлоридів є маркером оцінки кислотно-основного стану та водного балансу, та можливо є проявом у вигляді метаболічного алкалозу, що зумовлено декомпенсацією цирозу печінки.

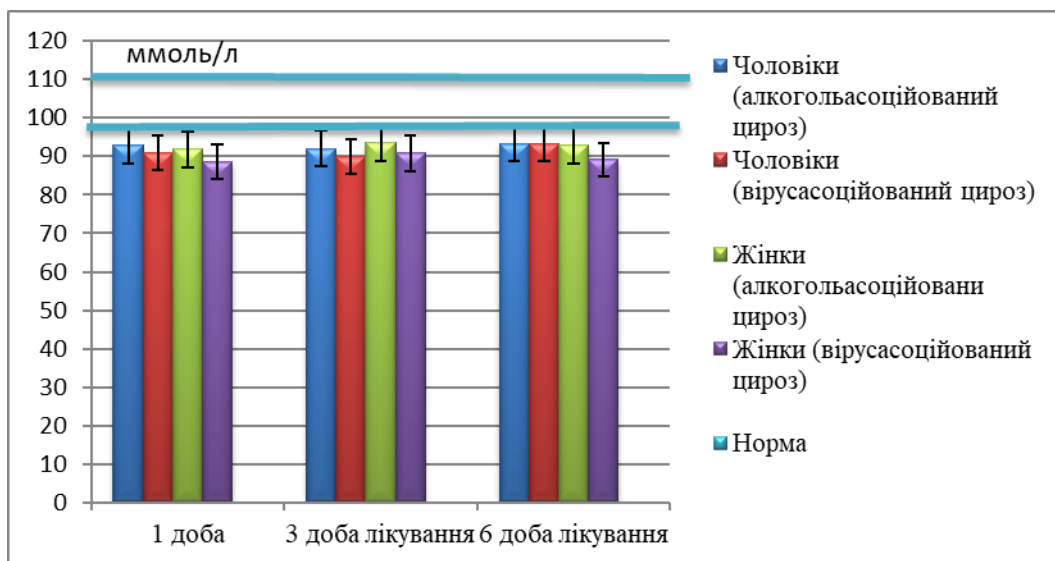


Рис. 3.8. Вміст хлоридів у крові у хворих на ЦП

Як відомо, основною складовою енергетичного обміну в організмі людини є глюкоза. Основна функція печінки у метаболізмі вуглеводів виявляється у підтримці сталої концентрації глюкози у крові (3,3-6,2 ммоль/л), що досягається регуляцією між синтезом та розпадом глікогену у печінці. Метаболізм глюкози відбувається різними шляхами, серед яких запасання глюкози у формі глікогену, синтез глюкози у процесі

глюконеогенезу, гліколітичне окислення глюкози (утворення НАДН та АТФ), пентозофосфатний шлях метаболізму з утворенням НАДФН, перетворення надлишку глюкози на жирні кислоти.

Проведений нами аналіз біохімічних показників крові хворих на цироз печінки виявив також зміни показників глюкози крові. Показники вмісту глюкози були підвищеними у всіх групах пацієнтів з цирозом печінки незалежно від статі та етіології, що викликала захворювання (рис.3.9). Ушкодження гепатоцитів призводить до порушення вуглеводного обміну у печінці. Причиною зростання вмісту глюкози при цирозі печінки порушення обміну інсуліну в гепатоцитах та процесів перетворення глюкози на глікоген.

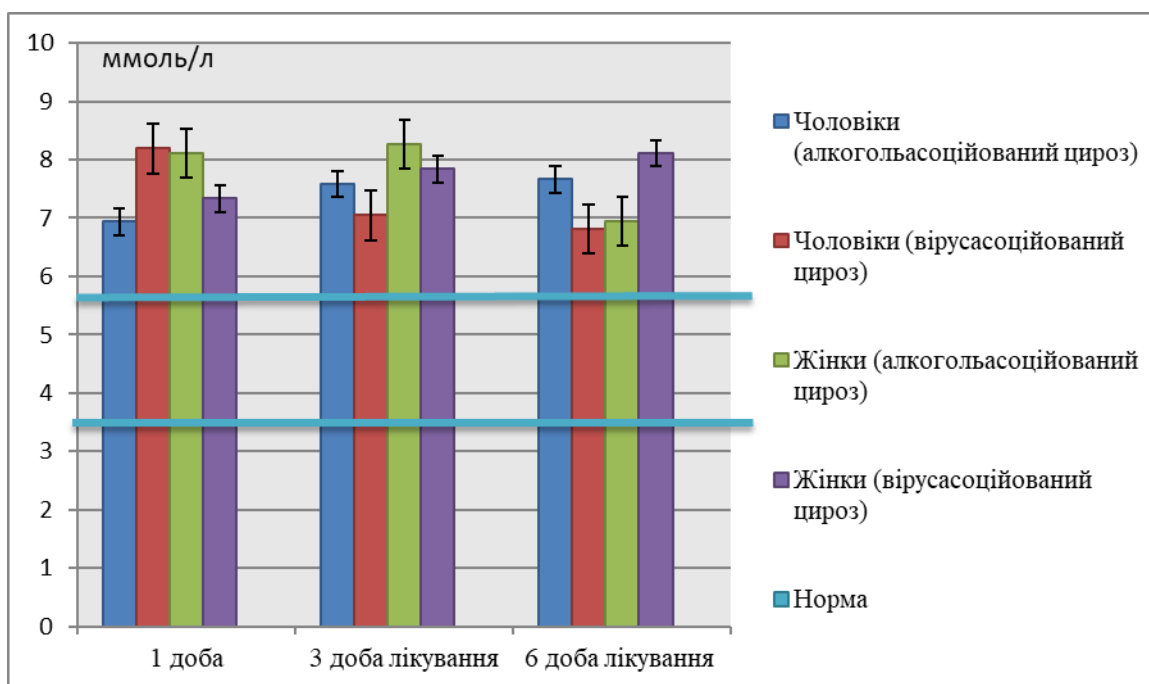


Рис. 3.9. Вміст глюкози у крові у хворих на цироз печінки

Отже, у крові хворих на цироз печінки різної етіології відзначалось зниження вмісту загального білка та хлоридів, зростання показників білірубіну, активності сироваткових амінотрансфераз, сечовини та креатиніну. При цирозі печінки на стадії декомпенсації корекція стану хворого є суттєво утрудненою, що обумовлено появою необоротних патологічних змін печінки при цирозі, а також важких ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на цироз печінки встановлено зниження показників загального білка та вмісту хлоридів.
2. Проведений аналіз дозволив виявити значне зростання біохімічних показників – маркерів ураження печінки. Зафіксовано значне підвищення сироваткових рівнів амінотрансфераз та білірубіну. Найвищі показники білірубіну виявлено у хворих жінок з алкогольсоційованим цирозом, найнижчі у хворих жінок з вірусасоційованим ЦП. Найбільші зміни активності АсАТ зафіксовано у хворих з ЦП, індукованим хронічним вживанням алкоголю. Виявлено також статеву відмінність: у групах жінок активність АсАТ є вищою ніж у чоловіків. Щодо активності АлАТ також виявлено вірогідно вищі показники активності у жінок з алкогольсоційованим ЦП, ніж у інших групах хворих.
3. Виявлено підвищення показників роботи нирок – сечовини та креатиніну, що обумовлено розвитком функціональної ниркової недостатності при ЦП. Вміст сечовини підвищений у всіх групах хворих. Найбільші зміни характерні для хворих жінок з вірусною етіологією захворювання. Зафіксовано підвищений вміст креатиніну у групі хворих жінок з вірус індукованим ЦП.
4. Комплексна дезінтоксикаційна терапія не дозволяє швидко та в повній мірі нормалізувати біохімічні показники. Патологічні незворотні зміни в печінці при цирозі печінки на стадії декомпенсації суттєво утруднює корекцію стану пацієнтів.