

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ім. П.Л. Шупика**

**КВАСНИЦЬКА Ольга Борисівна**

УДК 616-005.1-08+612.46:616.36-004-053]-008.9

**ЗМІНИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ, ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА ХРОНІЧНИХ ТОКСИЧНИХ  
ГЕПАТИТІВ ТА ЦИРОЗІВ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ РІЗНОГО ВІКУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2004

## **Дисертацією є рукопис**

Робота виконана на кафедрі госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинської державної медичної академії МОЗ України

### **НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:**

доктор медичних наук, професор **Коломоєць Михайло Юрійович**, Буковинська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб.

### **ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:**

Академік АМН України, член – кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор **Пиріг Любомир Антонович**, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри нефрології

Доктор медичних наук, професор **Нейко Василь Євгенович**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

**ПРОВІДНА УСТАНОВА:** Інститут терапії АМН України МОЗ України, м. Харків, відділ гастроентерології

Захист дисертації відбудеться “16” березня 2004 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.06 у Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київської медичної академії післядипломної освіти за адресою 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Автореферат розісланий “14” лютого 2004 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук

Бенца Т.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Основні механізми формування та прогресування хронічного процесу в печінці, незалежно від етіологічного фактору, базуються на виникненні дисбалансу у оксидантно-протиоксидантному гомеостазі, імунній системі, гемо- та лімфодинамічних розладів, порушень процесів детоксикації та обміну сполучної тканини в печінці (Громашевская Л.Л., 1996; Ивашкин В.Т., 1998; Лыховский О.И. и др., 2000; Буеверов А.О., 2002). Значна роль при цьому належить окиснювальній модифікації білків (ОМБ) з порушенням їх ферментативних, транспортних, структурних та рецепторних функцій (Grattagliano I. et al, 1995; Мироник О.В., 1999; Скворцов В.В., 2003).

Важливе значення має визначення особливостей патогенезу хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) у осіб похилого віку, що часто характеризуються латентним та атипичним перебігом і виявляються вже на стадії цирозу печінки (ЦП) (Валенкевич Л.Н. и др., 1999; Нейко Е.М. и др. 1999; Лазебник Л.Б., 2003). Поряд з використанням біопсії, актуальною є розробка чутливих неінвазивних тестів, здатних полегшити діагностику ХДЗП та удосконалити контроль над ефективністю лікування (Громашевская Л.Л., 1996; Серов В.В. и др., 2000; Ермолаєва Л.Г., 2001). Одним з проявів тісного функціонального взаємозв'язку органів в патологічному процесі є розвиток гепаторенального синдрому (ГРС) з виникненням важких порушень водно-електролітного балансу, які погано піддаються медикаментозній корекції та є однією з причин підвищення летальності при ХДЗП (Бурневич Э.З., 2000; Майер К. П., 2001; Пиріг Л.А., 2002).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Буковинської державної медичної академії, затвердженням МОЗ України, і є фрагментом планової наукової роботи кафедри госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб “Стан системи гемостазу та метаболічні зміни при деяких захворюваннях внутрішніх органів і патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих різного віку” (номер держреєстрації 0199U001757).

**Мета роботи:** визначити патогенетичні особливості виникнення і прогресування хронічних токсичних гепатитів та цирозів печінки у хворих різного віку шляхом дослідження змін системи гемостазу, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, морфофункціонального стану еритроцитів, функцій нирок та інтенсивності ендогенної інтоксикації, на підставі чого удосконалити методiku диференційованого лікування.

### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити інтенсивність ОМБ та вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих на токсичний хронічний гепатит (ХГ) та ЦП залежно від віку.
2. Визначити зміни в системі гемостазу при токсичних ХГ та ЦП у хворих різного віку.

3. Дослідити морфофункціональні властивості еритроцитів (Е) та показники ендотоксикозу при ХДЗП токсичного генезу залежно від віку хворих.
4. Вивчити екскреторну, інкреторну, іонорегулюючу та кислотовидільну функції нирок у хворих на токсичний ХГ та ЦП.
5. Оцінити вплив інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) лізиноприлу (Л) на функціональний стан нирок та обґрунтувати доцільність його застосування у хворих на ХДЗП токсичного генезу.

*Об'єкт дослідження:* ХГ та ЦП токсичного генезу у хворих різного віку.

*Предмет дослідження:* стан ОМБ та ВРОЛ, системи АОЗ, агрегатний стан крові, морфофункціональні властивості Е, показники ендотоксикозу, екскреторна, інкреторна, іонорегулююча та кислотовидільна функції нирок

*Методи дослідження.* Загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, фільтраційні, морфологічні, статистичні.

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше проведено комплексне дослідження показників ОМБ та ВРОЛ, агрегатного стану крові, морфофункціональних властивостей Е та показників ендотоксикозу, функціонального стану нирок у хворих на ХГ та ЦП токсичного генезу залежно від віку пацієнтів. Встановлена чітка функціональна і біохімічна взаємообумовленість виявлених порушень, що дало змогу удосконалити уявлення про механізми патогенезу та прогресування ХДЗП токсичного генезу у хворих різного віку.

Вперше на підставі багатофакторного аналізу визначено групи факторів, які вірогідно впливають на перебіг патологічного процесу при ХДЗП токсичного генезу у хворих різного віку.

Доведено, що неконтрольоване підсилення ОМБ є одним з суттєвих патогенетичних факторів загострення та прогресування ХГ та ЦП, яке у пацієнтів зрілого віку посилюється за рахунок інтенсифікації ВРОЛ.

Встановлено вікові особливості порушення системи гемостазу та зміни протеолітичної активності крові у хворих на ХГ та ЦП токсичного генезу.

Вперше встановлено взаємозалежність між реологічними властивостями Е, їх стійкістю до пероксидних впливів і активністю Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ) у хворих зрілого віку на ХГ та декомпенсований ЦП.

Вперше оцінено функціональний стан нирок у хворих на ХДЗП як в умовах спонтанного діурезу, так і при проведенні водно-сольових навантажень, що дало змогу встановити роль активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи (РАС) в формуванні ГРС та патогенетично обґрунтувати використання ІАПФ - Л для лікування хворих на ХДЗП.

З'ясовано роль інтенсифікації ОМБ, ВРОЛ, змін морфофункціональних властивостей Е та системи гемостазу в виникненні порушень функціонального стану нирок у хворих на ХДЗП токсичного генезу.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Розроблено інтегральні показники для комплексної оцінки процесів ВРОЛ та АОЗ. Визначені вікові особливості перебігу ХДЗП на підставі оцінки лабораторних показників, що може використовуватись для диференціації прогностичних критеріїв захворювання залежно від віку хворих. Модифіковано алгоритм виявлення порушень функціонального стану нирок за допомогою проведення навантажувальних проб у хворих на ХДЗП, що може бути використано у клініці для виявлення початкових проявів ГРС. На підставі визначення патогенетичних механізмів порушення функціонального стану нирок за ХДЗП запропоновано шляхи корекції судинного компоненту ГРС за допомогою ІАПФ - Л.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблено 2 деклараційні патенти; 3 рацпропозиції: “Спосіб оцінки ефективності застосування антиоксидантних препаратів у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки”(посвідчення № 64/02 від 14.05.02 р.), “Спосіб оцінки ефективності тіотриазоліну у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки” (посвідчення № 65/02 від 14.05.02 р.), “Спосіб лікування портальної гіпертензії у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки” (посвідчення № 66/02 від 14.05.02 р.); видано інформаційний лист та методичні рекомендації.

Результати роботи впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (Чернівецької, Харківської, Івано – Франківської, Вінницької, Закарпатської, Дніпропетровської, Хмельницької областей), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять терапевтичними кафедрами БДМА (м.Чернівці), на кафедрі гігієни праці і професійних захворювань ХМАПО.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проведено патентно-інформаційний пошук, визначено основні напрямки роботи, відібрано методи дослідження. Особисто сформовано групи хворих, проведено їх клінічне обстеження, оцінено результати лабораторних та інструментальних досліджень. Проведено статистичну обробку отриманих даних; визначено основні положення дисертації, що виносяться на захист, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Підготовлено виступи на конференціях, наукові матеріали до друку.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертації доповідались та обговорювались на підсумкових конференціях співробітників БДМА (2001, 2002, 2003); Міжнародних конференціях студентів та молодих вчених у НМУ ім. О.О.Богомольця (Київ, 2000, 2001); VI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Чернівці, 2001); науково-практичній конференції “Медикаментозна та немедикаментозна профілактика та відновне лікування в клінічній практиці” (Київ, 2001); конференції “Актуальні проблеми клінічної, експериментальної та профілактичної медицини” (Донецьк, 2002); Республіканській науково-практичній конференції “Гастроентерологія 21 століття: теперішнє і майбутнє” (Харків, 2002); науково-практичній конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при

патології внутрішніх органів” (Чернівці, 2002); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Прогресуючі нефропатії і ремоделювання серцево-судинної системи – сучасні уявлення про механізми розвитку, нове в діагностиці, лікуванні та профілактиці”(Харків, 2003).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з них - 4 статті у фахових журналах, рекомендованих ВАК України (1 стаття одноосібно), 2 деклараційні патенти України на винахід, 1 інформаційний лист, методичні рекомендації, 7 тез.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 294 сторінках машинописного тексту. Вона складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 67 таблицями та 34 рисунками. Список використаних літературних джерел (256 – кирилицею та 147 – латиницею), 28 малюнків та 5 додатків займають 131 сторінку.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 160 хворих на ХДЗП, віком від 21 до 73 років, серед яких 61 пацієнт на токсичний ХГ, 37 хворих на субкомпенсований ЦП, 62 - на декомпенсований ЦП (чоловіків – 123, жінок- 37). Тривалість захворювання становила від 1 до 17 років. Контрольну групу для порівняння досліджень склали 45 практично здорових осіб відповідного віку (30 осіб зрілого віку, 15-похилого), серед яких 31 чоловік та 14 жінок.

Діагноз, ступінь активності та стадію захворювання встановлювали за загальноприйнятими клінічними, біохімічними критеріями, результатами інструментальних та морфологічних досліджень у відповідності до класифікації Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анжелес, 1994 з доповненнями V.Desmet et al., 1994). У хворих на ХГ встановлено мінімальний ступінь активності.

Головними етіологічними чинниками, що викликали захворювання, були алкоголь, медикаментозні засоби, хімічні сполуки (пестициди, барвники). Вірусну етіологію захворювання виключали на підставі визначення маркерів вірусних гепатитів методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем “Abbott”(ФРН) 3-го покоління.

В дослідження включались хворі через 6 місяців і більше після перенесеного гострого гепатиту токсичної етіології. Програма обстеження включала консультацію невропатолога та нарколога.

Поряд з опитуванням хворих, фізичним обстеженням, загальноприйнятими клінічними, лабораторними, інструментальними, рентгенологічними, морфологічними методами використано ряд сучасних інформативних методів дослідження.

Систему АОЗ оцінювали за вмістом в крові глутатіону відновленого (ГВ), церулоплазміну; активністю ферментів глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), глутатіонтрансферази(ГТ), глюкозо–6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), мідь-цинк супероксиддисмутази (СОД), каталази Е.

Інтенсивність ВРОЛ визначали за рівнем в крові малонового альдегіду (МА) без ініціації, з ініціацією НАДФН<sub>2</sub>, аскорбатом, Fe<sup>2+</sup>; ізольованих подвійних зв'язків, кетодієнів та спряжених трієнів, дієнових кон'югатів (ІПЗ, КД/СТ, ДК). Стійкість еритроцитів до пероксидних впливів (ПРЕ) визначали за методикою Н.О.Григорович, О.С.Мавричева (1989). Ступінь ОМБ оцінювали за рівнем альдегід-і кетондинітрофенілгідрозонів основного (ОМБ 430 нм) та нейтрального характеру (ОМБ 370 нм) в плазмі крові за методом О.Є. Дубініної та співавт. (1995) у модифікації І.Ф. Мешишена (1998). Функціональний стан Е визначали за їх здатністю до деформації (ДЕ) та відносній в'язкості Е суспензії (ВВЕС). Ступінь ендотоксикозу оцінювали за рівнем в сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП) та сорбційній здатності Е (СЗЕ).

Вміст в плазмі крові фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) і ранніх продуктів деградації фібриногену (РПДФ), активність антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ), ХЗФ, ХІІ фактора, швидко- та повільнодіючих антиплазмінів (АП); активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), протромбіновий (ПТЧ) та тромбіновий час (ТЧ), час рекальцифікації плазми крові (ЧР); сумарну (СФА), ферментативну (ФФА), неферментативну фібринолітичну активність крові (НФА); потенційну активність плазміногену (ПАП), урокіназну активність сечі (УАС) визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Львів) за методиками Н.Тіца (1997). Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу з використанням наборів цієї ж фірми.

Біопсію печінки виконували прицільно під час проведення лапароскопії та черезшкірно. Гістологічне дослідження біоптатів проводили з використанням забарвлення гематоксилін-еозином та методики Ван-Гізона.

Функціональний стан нирок у хворих на ХДЗП досліджували за допомогою кліренс-методу оцінки діяльності судинно-клубочкового і каналцевого відділів нефрону за умов спонтанного 12-годинного нічного діурезу та індукованого 2-х годинного діурезу (як навантаження використовували дистильовану воду та 0,5% хлорид натрію в об'ємі 0,5% від маси тіла; дослідження проводили в положенні хворого сидячи).

Для вивчення ефективності дії Л на функціональний стан нирок та печінки усі хворі за довільною ознакою були розподілені на дві групи: в контрольну групу увійшло 66 хворих на токсичні ХДЗП віком від 37 до 58 років, яким проводилась загальноприйнята терапія з використанням гепатопротекторів, ліпотропних, спазмолітичних, сечогінних препаратів, вітамінів, антиоксидантів, пробіотиків; з дезінтоксикаційною метою використовували 5% розчин глюкози внутрішньовенно краплинно. Основну групу склали 37 хворих на токсичні ХДЗП віком від 35 до 62 років (в середньому 47,2±8 років), які на фоні традиційного лікування отримували ІАПФ - Л ("Диротон", Гедеон Ріхтер, Угорщина) в дозі 2,5 мг на день одноразово зранку упродовж 3 тижнів.

Результати дослідження були оброблені за допомогою стандартних методів варіаційної та непараметричної статистики на IBM PC Pentium II з використанням програми STATISTICA for Windows 5.1.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження показали, що у хворих зрілого віку на ХГ та ЦП відбувається підвищення в крові рівня ОМБ 370 та ОМБ 430 ( $p < 0,001$ ) зі зменшенням кількості ОМБ 430 ( $p < 0,05$ ) у міру декомпенсації ЦП. Розвиток ХГ в похилому віці супроводжується вірогідним збільшенням в крові вмісту ОМБ 370, а при ЦП - і ОМБ 430 з підвищенням рівня ОМБ 370 при його декомпенсації ( $p < 0,05$ ).

Це супроводжується підвищення в крові рівня як первинних (КД/СТ, ДК, ПЗ), так і кінцевих продуктів (МА) ВРОЛ ( $p < 0,001$ ); а в похилому віці - зниженням рівня в крові МА без ініціації та з ініціацією аскорбатом,  $Fe^{2+}$  ( $p < 0,001$ ), ДК та КД/СТ ( $p < 0,01$ ) на фоні підвищення - ПЗ ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що на інтенсивність ОМБ здійснює певний вплив ВРОЛ, напрямком якого може змінюватись залежно від віку хворих та стадії захворювання.

Встановлені прямі кореляційні зв'язки ( $p < 0,05$ ) між проявами печінково-клітинної недостатності, цитолітичного, мезенхімально-запального синдрому та продуктами оксидативного стресу вказують на суттєву роль в розвитку та прогресуванні ХДЗП токсичного генезу інтенсифікації ОМБ на ранніх етапах захворювання та в похилому віці, а у хворих зрілого віку також і ВРОЛ.

Адаптація організму до оксидативних стресів визначається станом системи АОЗ, яка має вікові особливості. Зниження рівня в крові ГВ відбувається на фоні зростання у хворих зрілого віку інтегральних показників  $ГП+ГТ/ГР+Г-6-ФДГ$ ,  $ГП+ГТ/(ГР+Г-6-ФДГ)*ГВ$  ( $p < 0,05$ ) та зниженні показника  $ГП+ГТ/ГР+Г-6-ФДГ$  ( $p < 0,05$ ) в похилому віці. Декомпенсація ЦП в порівнянні зі стадією субкомпенсації супроводжується зниженням ( $p < 0,05$ ) в крові рівня ГВ, а у хворих зрілого віку і активності Г-6-ФДГ.

Зниження активності ферментів АОЗ - СОД, Г-6-ФДГ, ГР - може відбуватись внаслідок їх окиснювальної модифікації, про що свідчить негативних кореляційних зв'язків між їх активністю та рівнем в крові ОМБ 370 ( $r = -0,41-0,64$ ;  $p < 0,05$ ).

Зміни реологічних властивостей Е характеризуються зменшенням ІДЕ ( $p < 0,05$ ), підвищенням ВВЕС ( $p < 0,05$ ), які максимально виражені при субкомпенсованому ЦП. Декомпенсація ЦП в обох вікових групах супроводжується деяким їх покращенням ( $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано з циркуляцією більш молодих форм Е при розвитку портальної гіпертензії. Це підтверджується наявністю оберненого кореляційного зв'язку між КВЕ та проявами гіперспленізму ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ); прямого між ІДЕ та діаметром *v. portae* ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ).

Стійкість Е до пероксидних впливів визначається як процесами ВРОЛ, так і ОМБ, на що вказує прямий кореляційний зв'язок між ПРЕ та рівнем в крові ОМБ 370 ( $r = 0,42-0,62$ ;  $p < 0,05$ ), більш



значний у хворих похилого віку. Наявність негативних кореляційних зв'язків між СЗЕ та рівнем в крові ОМБ 370, ПРЕ ( $r=-0,39-0,47$ ;  $p<0,05$ ) свідчить про тісний взаємозв'язок між функціональним станом мембран Е та їх структурою і може бути підтвердженням адсорбції токсичних речовин на поверхні Е.

Суттєву роль у виникненні мікроциркуляторних та гемостатичних порушень при ХДЗП відіграють зміни агрегатного стану крові, які залежать від стадії захворювання і віку хворих. При ХГ встановлено активацію згортання крові за внутрішнім шляхом у хворих зрілого віку (АПТЧ,  $p<0,05$ ) на фоні зниження активності АТ III ( $p<0,001$ ) та за внутрішнім і зовнішнім - у хворих похилого віку (АПТЧ, ТЧ та ПТЧ  $p<0,05$ ). При цьому у хворих зрілого віку СФА суттєво не відрізняється від контролю внаслідок підвищення ПАП ( $p<0,05$ ). В похилому віці пригнічення СФА відбувається як за рахунок ФФА, так і НФА ( $p<0,05$ ). Збільшення вмісту в крові РКМФ та РПДФ на фоні зниження концентрації фібриногена, активності XIII фактору, ХЗФ та підвищення активності АП, може свідчити про розвиток у хворих на токсичний ХГ гіперкоагуляційної фази хронічного ДВЗ - синдрому з пригніченням фібринолізу в похилому віці.

Розвиток ЦП в обох вікових групах характеризується ознаками гіпокоагуляції. Так, при субкомпенсованому ЦП у хворих зрілого віку подовження АПТЧ, ЧР ( $p<0,05$ ) супроводжується підвищенням СФА за рахунок малоефективної НФА ( $p<0,05$ ) в порівнянні з контролем. Поглиблення гіпокоагуляційних порушень по мірі декомпенсації ЦП характеризується подовженням АПТЧ при підвищенні СФА (за рахунок НФА) на фоні виснаження активності АТ III та ПАП ( $p<0,05$ ). Збільшення ФФА крові ( $p<0,05$ ) порівняно з контролем можливе за рахунок зниження антиактиваторної активності печінки на фоні виснаження АП потенціалу крові, про що свідчить підвищення активності переважно повільнодіючих АП ( $p<0,05$ ).

При субкомпенсованому ЦП у пацієнтів похилого віку на фоні подовження АПТЧ та ПТЧ ( $p<0,05$ ) спостерігається тенденція до зниження СФА крові, переважно за рахунок ФФА, що при нормальній ПАП обумовлено підвищенням активності АП ( $p<0,05$ ). Декомпенсація ЦП супроводжується подовженням ЧР, АПТЧ ( $p<0,05$ ) в порівнянні зі стадією субкомпенсації на фоні вірогідного зниження СФА, за рахунок ФФА, порівняно з групою здорових осіб. Зниження в крові активності ХЗФ, АТ III, XIII фактора, рівня фібриногену ( $p<0,05$ ) та накопичення в крові РПДФ і РКМФ ( $p<0,05$ ) в обох вікових групах може вказувати як на порушення синтетичної функції печінки, так і про їх надмірне споживання. Перераховані зміни свідчать про розвиток гіпокоагуляційної фази хронічного ДВЗ-синдрому на фоні активації фібринолітичної системи крові у пацієнтів зрілого віку та її виснаженні у хворих похилого віку, які максимально виражені при декомпенсованому ЦП.

В ініціації змін агрегатного стану крові певну роль відіграють процеси окиснення біомолекул, про що свідчать позитивні кореляційні зв'язки між активністю ХЗФ, ПАП та рівнем в крові ОМБ 370, ОМБ

430, МА ( $r=0,39-0,57$ ;  $p<0,05$ ). Суттєва роль в розвитку ДВЗ-синдрому належить Е, що підтвержується наявністю позитивного кореляційного зв'язку між ПРЕ і активністю ХЗФ ( $r=0,42-0,53$ ;  $p<0,05$ ) та стазу і гемолізу Е в судинах біоптатів печінки.

Підсилення процесів необмеженого протеолізу ( $p<0,05$ ) можна розглядати як компенсаторну відповідь на інтенсифікацію ОМБ, що спрямована на звільнення організму від функціонально неповноцінних білків ( $p<0,05$ ). При цьому його інтенсивність позитивно корелює з проявами цитолітичного, мезенхімально-запального синдрому ( $r=0,36-0,87$ ;  $p<0,05$ ). Декомпенсація ЦП у пацієнтів зрілого віку характеризується підвищенням протеолітичної активності ( $p<0,05$ ) в порівнянні зі стадією субкомпенсації; а у хворих похилого віку - зниженням лізису азоказеїну ( $p<0,05$ ). Менш інтенсивний лізис колагену в порівнянні з іншими білками у хворих похилого віку на ХГ може стимулювати формування сполучної тканини на фоні мікроциркуляторних порушень (ВВЕС - лізис азоколу,  $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ).

Розвиток синдрому ендогенної інтоксикації характеризується підвищенням вмісту в крові СМП ( $p<0,05$ ), максимально - при субкомпенсованому ЦП в обох вікових групах та їх зниженням ( $p<0,05$ ) у міру декомпенсації ЦП. Одним з джерел ендогенної інтоксикації є продукти вільнорадикальних процесів та протеолізу, що підтверджується наявністю позитивних кореляційних взаємозв'язків між вмістом в крові окремих фракцій СМП та МА, КД/СТ, ОМБ 370, лізисом азоказеїну, азоколу ( $r=0,35 - 0,98$ ;  $p<0,05$ ).

На підставі проведених досліджень, за результатами кореляційного та факторного аналізу для кожної нозологічної форми в залежності від віку хворих було виділено прогностично значимі показники які можуть бути використані як додаткові критерії діагностики, прогнозу та контролю ефективності лікування.

При вивченні функціонального стану нирок у хворих на ХДЗП за умов спонтанного діурезу встановлено зменшення питомої ваги сечі у хворих на ХГ та декомпенсований ЦП ( $p<0,05$ ) при близьких до норм величин добового діурезу, що вказує на порушення концентраційної функції нирок. Підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові ( $p<0,05$ ) супроводжується зниженням клубочкової фільтрації (КФ) у хворих на ХГ ( $p<0,05$ ). При декомпенсованому ЦП спостерігається тенденція до збільшення КФ, що може бути обумовлено гіпердинамічним типом кровообігу в даній стадії захворювання. Про незначне ураження клубочкового апарату свідчить тенденція до збільшення екскреції білка (ЕБ), особливо діючими нефронами. Зменшення екскреції іонів  $\text{Na}^+$  відбувається переважно за рахунок зниження КФ, оскільки екскреція  $\text{Na}^+$  на 100 мл/КФ має тенденцію до збільшення, а відносна реабсорбція  $\text{Na}^+$  практично не змінюється. При цьому гіпонатріємія ( $p<0,05$ ) можливо є результатом затримки  $\text{Na}^+$  в інтерстиції. Втрати  $\text{K}^+$  з сечею супроводжується розвитком гіпокаліємії у хворих на декомпенсований ЦП ( $p<0,05$ ). На зміни внутрішньониркової гемодинаміки нирки реагують підвищенням УАС у хворих на ХГ та

декомпенсований ЦП ( $p < 0,05$ ). Про збереження компенсаторних можливостей нирок на фоні системного ацидозу свідчить зростання ( $p < 0,05$ ) екскреції титрованих кислот (ЕТК), аміаку та активних іонів водню.

Встановлено, що зміни функціонального стану нирок у хворих на ХДЗП не мають суттєвих вікових від'ємностей, а залежать в першу чергу від ступеня ураження печінки та системних метаболічних змін, які виникають внаслідок цього. Так, зміни КФ та реабсорбції обумовлені в першу чергу інтенсивністю цитолітичного, мезенхімально-запального синдрому, ВРОЛ, ОМБ, ендогенної інтоксикації, мікроциркуляторними порушення та змінами агрегатного стану крові, що підтверджується наявністю відповідних кореляційних зв'язків ( $p < 0,05$ ). ЕТК позитивно корелює з рівнем в крові ОМБ 430, ДК, СМП 254, АсАТ/АлАТ, активністю ГТ і каталази ( $r = 0,39-0,83$ ;  $p < 0,05$ ) та негативно з ВВЕС і активністю ХЗФ ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ), що відображає адекватну реакцію нирок у відповідь на розвиток метаболічного ацидозу при інтенсифікації окиснювальних процесів та змін агрегатного стану крові.

У відповідь на водне навантаження при ХГ та декомпенсованому ЦП зменшується як загальний, так і відносний діурез ( $p < 0,05$ ). Концентрація креатиніну плазми крові зростала ( $p < 0,05$ ) при зниженні КФ майже в 3 рази ( $p < 0,05$ ) та зниженні екскреції активної урокінази (ЕАУ) ( $p < 0,05$ ) у всіх клінічних групах. При цьому ступінь падіння діурезу був нижчий ніж КФ за рахунок зниження реабсорбції води. Паралельно відбувається збільшення ЕБ/100мл КФ у хворих на ХГ та субкомпенсований ЦП ( $p < 0,05$ ). Зміни іонорегулюючої функції нирок характеризуються зниженням кліренсу  $\text{Na}^+$  за рахунок зменшення фільтраційного заряду ( $p < 0,05$ ) при малих змінах відносної реабсорбції. У хворих на ХГ та декомпенсований ЦП знижується екскреція  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  з сечею ( $p < 0,05$ ). На відміну від здорових осіб, у яких при водному навантаженні активізується кислотовиділення, у хворих зменшується екскреція титрованих кислот та аміаку.

При проведенні навантаження 0,5% розчином NaCl встановлено аналогічні за напрямком порушення функцій нирок. Зниження адаптивної реакції нирок на введення сольового розчину проявляється зменшенням екскреції  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  з сечею у хворих на ХГ та декомпенсований ЦП ( $p < 0,05$ ) при тенденції до збільшення концентрації  $\text{Na}^+$  в плазмі та розвитку гіпокаліємії ( $p < 0,05$ ) при ХГ та субкомпенсованому ЦП. Аналіз співвідношення виділення іонів показав, що при ХГ порушено переважно виділення  $\text{K}^+$ , а при ЦП -  $\text{Na}^+$ .

Виникнення даних порушень упродовж 2 годин у відповідь на навантаження невеликими об'ємами води та сольового розчину, а також їх однотипність вказує більше на рефлекторні механізми їх розвитку. Різне зниження КФ на фоні нормального АТ може бути наслідком тільки внутрішньониркового спазму і пов'язано з функціонуванням внутрішньониркової РАС. Це і стало основою для удосконалення терапії ХДЗП з метою профілактики розвитку ГРС шляхом блокади внутрішньониркової РАС малими дозами Л.

Позитивний клінічний ефект Л відмічено в усіх групах дослідження, більш значущий у хворих на ЦП. В порівнянні зі стандартним лікуванням встановлено більш швидке зникнення набряків, нормалізація діурезу та біохімічних показників (білірубіну, АсАт, АлАТ, сечовини), зменшення проявів диспепсії ( $p < 0,05$ ); а у хворих на ЦП зменшення розмірів селезінки та діаметру *v. portae* в 23% випадків (в контрольній групі - в 11%).

На відміну від контрольної групи в динаміці лікування відбувається вірогідне збільшення в крові рівня ГВ, активності СОД, зниження активності каталази та інтегральних показників глутатионової системи. Мембраностабілізуюча дія Л проявляється позитивною дією на реологічні властивості Е з нормалізацією ІДЕ та ВВЕС; стабілізацією лізосомальних мембран зі зниженням протеолітичної активності крові ( $p < 0,05$ ); дезінтокаційна - зниженням СЗЕ в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). Позитивний вплив на систему гемостазу ( $p < 0,05$ ) характеризується зростанням концентрації фібриногену на фоні зниження ПАП, СФА та рівня РКМФ, РПДФ в крові. В цілому, диференційована комплексна терапія з використанням Л дозволяє скоротити термін перебування в стаціонарі в середньому на 2-3 дні.

Встановлено позитивний вплив Л на функцію нирок за умов спонтанного діурезу, більш значимий у хворих на ХГ. На відміну від стандартного лікування, у хворих на ХГ відбувається нормалізація УАС, ЕАУ, концентрації  $K^+$  в крові. Позитивний вплив на каналцеві процеси транспорту  $Na^+$  проявляються зростанням відносної реабсорбції, збільшенням фільтраційного заряду та нормалізацією концентрації  $Na^+$  в плазмі крові.

У хворих на субкомпенсований ЦП встановлено зниження рівня креатиніну в плазмі крові за рахунок підвищення швидкості КФ та зростання ЕАУ ( $p < 0,05$ ). Екскреція  $Na^+$  зростала ( $p < 0,05$ ) за рахунок зниження відносної реабсорбції та різкого збільшення фільтраційного заряду; концентрація  $Na^+$  в крові нормалізувалась. В цілому кліренс  $Na^+$  зростав ( $p < 0,05$ ).

При декомпенсованому ЦП на фоні зниження КФ в обох групах спостереження позитивний вплив Л на стан клубочків проявлявся вірогідним зниженням загальної та стандартизованої ЕБ, нормалізацією УАС; на іонорегулюючу функцію - зниженням екскреції  $K^+$  з сечею ( $p < 0,05$ ) та нормалізацією рівня  $Na^+$  та  $K^+$  в крові. В той же час транспорт  $Na^+$  змінювався меншою мірою. Позитивні зміни кислотно-видільної функції нирок в процесі лікування встановлено в усіх групах, більш суттєві при використанні Л.

Позитивний ефект Л чітко виявлявся при проведенні водно-сольових навантажень, причому більш виражений у хворих на ХГ при проведенні водного навантаження, а при сольовому і у хворих на декомпенсований ЦП. Встановлено збільшення як стандартизованого, так і відносного діурезу переважно за рахунок зменшення реабсорбції води. Зниження рівня креатиніну в плазмі крові відбувається за рахунок підвищення КФ за умов водного навантаження. Позитивний вплив Л на клубочково-каналцеві процеси проявляється зменшенням ЕБ, особливо діючими нефронами ( $p < 0,05$ ), зростанням ЕАУ ( $p < 0,05$ ). Виявлено збільшення екскреції  $Na^+$ , особливо діючими нефронами переважно за рахунок зменшення

відносної реабсорбції, а при водному навантаженні і за рахунок збільшення фільтраційної фракції. Кліренс  $\text{Na}^+$  збільшувався з нормалізацією його вмісту в крові. При сольовому навантаженні збільшується і екскреція  $\text{K}^+$  з сечею. Кислотовидільна функція нормалізується за рахунок інтенсифікації процесів в діючих нефронах.

Таким чином, включення до комплексної терапії Л обумовлювало позитивний клінічний ефект внаслідок його антиоксидантних властивостей та нормалізації ниркових процесів - КФ та канальцевої реабсорбції. Зменшення проявів ГРС на ранніх стадіях при використанні малих доз Л, можливо пов'язано із зменшенням активності внутрішньониркової РАС системи та наступним відновленням фільтрації, що відіграє особливу роль в процесі адаптації нирок до змін водно-сольового балансу в процесі звичайної життєдіяльності.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведені теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі – визначення шляхів прогресування та оптимізації діагностики хронічних токсичних уражень печінки на підставі вивчення стану системи гемостазу, окиснювальної модифікації білків, порушень у системі “вільнорадикальне окиснення ліпідів - антиоксидантний захист”, морфофункціональних властивостей еритроцитів і функції нирок та оптимізації корекції гепаторенальної дисфункції у хворих за допомогою лізиноприлу.

1. Перебіг хронічного токсичного гепатиту (ХГ) та цирозу печінки (ЦП) у хворих зрілого віку супроводжується неконтрольованим підсиленням вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі пригнічення антиоксидантного захисту. Віковими особливостями механізмів антиоксидантного захисту є зрушення рівноваги між активністю ферментів, що усувають проміжні продукти пероксидного окиснення ліпідів (глутатіонтрансфераза та глутатіонпероксидаза) і тих, які відновлюють глутатіон (глутатіонредуктаза та глюкозо-6-фосфатдегідрогена) у бік переважання активності перших у хворих зрілого віку на ХГ та ЦП.
2. У хворих на хронічні токсичні ураження печінки виникає підсилення окиснювальної модифікації білків: за рахунок підвищення в крові рівня альдегід- та кетоніохідних основного і нейтрального характеру при ХГ та ЦП у хворих зрілого віку, нейтрального характеру – у хворих похилого віку на ХГ та основного і нейтрального - при ЦП у хворих похилого віку. Декомпенсація ЦП у хворих зрілого віку супроводжується зниженням в крові рівня альдегід- та кетоніохідних основного характеру.
3. Прогресування ХГ у пацієнтів зрілого віку супроводжується ознаками хронічного ДВЗ синдрому з підвищенням гіперкоагуляційного потенціалу крові, що у хворих похилого віку перебігає на фоні пригнічення фібринолітичної системи крові. При ЦП розвивається хронічний ДВЗ синдром з ознаками гіпокоагуляції, ступінь якої зростає у міру декомпенсації. У хворих зрілого віку зниження коагуляційного потенціалу крові відбувається на фоні підвищення її фібринолітичної активності, а в похилому віці супроводжується різким пригніченням ферментативного фібринолізу.

4. У хворих зрілого віку загострення ХГ та ЦП супроводжується підвищенням протеолітичної активності плазми крові стосовно низько-, високомолекулярних білків і колагену та їх поступовим зростанням при прогресуванні ЦП. При ХГ у пацієнтів похилого віку переважно збільшується лізис азоальбуміну та азоказеїну, а при ЦП також і колагену. Декомпенсація ЦП у хворих похилого віку супроводжується зниженням протеолітичної активності плазми крові по відношенню до азоказеїну.
5. Загострення ХГ та ЦП супроводжується змінами реологічних властивостей крові та розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, що проявляється зниженням здатності еритроцитів до деформації, підвищенням відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, зниженням стійкості еритроцитів до пероксидних впливів, зростанням в крові рівня середньомолекулярних пептидів, особливо у хворих на субкомпенсований ЦП.
6. У хворих на ХГ та ЦП (в стадії субкомпенсації та декомпенсації) токсичного генезу, незалежно від віку мають місце зміни в екскреторній, іонорегулюючій, інкреторній, кислотновидільній функціях нирок, які максимально проявляються за умов водного та сольового навантажень. Зміни функціонального стану нирок більш виражені при ХГ та декомпенсованому ЦП і переважно зумовлені зменшенням клубочкової фільтрації та каналцевих процесів реабсорбції натрію і води.
7. Включення лізиноприлу в комплекс лікування хворих на ХГ та ЦП сприяє нормалізації клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції, інкреторної та кислотновидільної функцій нирок, покращенню морфофункціональних властивостей еритроцитів та функціонування захисних протирадикальних систем.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Додатковими лабораторними критеріями діагностики активності хронічного гепатиту у хворих зрілого віку є: збільшення рівня в крові малонового альдегіду більш 5,53 мкмоль/л, вмісту в крові продуктів окиснювальної модифікації білків основного характеру більше 21,32 о.о. г/г, нейтрального характеру більш 2,39 ммоль/г білка, лізису азоказеїну та азоколу більш 3,24 Е<sub>440</sub>/мл/год та 1,11 Е<sub>440</sub>/мл/год відповідно. У хворих похилого віку - підвищення в крові рівня альдегід- та кетоніпохідних нейтрального характеру більш 2,5 ммоль/г білка, лізису азоальбуміну - 4,28 Е<sub>440</sub>/мл/год; зниженням сумарної фібринолітичної активності - нижче 1,51 Е<sub>440</sub>/мл/год.
2. Прогностично несприятливими факторами декомпенсації ЦП у осіб зрілого віку є зниження в крові рівня альдегід- та кетоніпохідних основного характеру на 28% і більше, збільшення сумарної фібринолітичної активності плазми на 35%, лізису колагену на 50%, зниження потенційної активності плазміногену та рівня АТ III на 23%. Для осіб похилого віку: збільшення рівня в крові альдегід- і кетоніпохідних нейтрального характеру на 20% і більше, зниження протеолітичної активності крові по відношенню до азоказеїну на 22%.
3. Для виявлення ранніх порушень функціонального стану нирок у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки слід використовувати навантажувальні проби: водну та сольову (0,5% розчин

хлориду натрію) в об'ємі 0,5% від маси тіла. Зменшення швидкості клубочкової фільтрації в 2 рази при проведенні водного навантаження в порівнянні з її рівнем при дослідженні функції нирок за умов спонтанного діурезу вказує на можливість розвитку гепаторенального синдрому і є його передвісником.

4.3 метою корекції функціональних порушень нирок доцільно в комплексі лікування хронічних дифузних захворювань печінки використовувати інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприл в дозі 2,5 мг одноразово вранці під контролем артеріального тиску. Критеріями ефективності лікування лізиноприлом є збільшення швидкості клубочкової фільтрації, загального та відносного діурезу за умов проведення навантажень.

5. При прогресуванні хронічного гепатиту та цирозу печінки за загального обмеження вживання рідини доцільним є дотримання особливого режиму її прийому: кількість рідини не повинна перевищувати 2,5 мл/кг маси тіла одноразово, з не менш ніж 3 годинними інтервалами між вживанням рідини упродовж доби.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Квасницька О.Б. Морфологічні властивості еритроцитів, окислювальна модифікація білків та вільнорадикальне окиснення ліпідів плазми у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки // Бук.мед. вісник.-2002.-№ 2-3.-С.55-59.
2. Квасницька О.Б., Коломоєць М.Ю. Зміни показників протеолітичної та фібринолітичної активності крові при хронічному гепатиті й цирозі печінки // Бук. мед. вісник.-2001.- №1.- С. 69-73. (здобувачем обстежені всі хворі, проведена статистична обробка матеріала, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).
3. Квасницька О.Б. Коломоєць М.Ю. Окислювальна модифікація білків та стан ендотоксикозу у хворих на цироз печінки // Міжвідомчий збірник : Гастроентерологія.-Дніпропетровськ.-2001.- С.104-108 (здобувачем проведено обстеження хворих, математична обробка матеріалу, узагальнення результатів дослідження).
4. Коломоєць М.Ю., Квасницька О.Б., Гайдичук В.С. Особливості гістотопографічної структури слизової оболонки шлунка та окислювальної модифікації білків у хворих на цироз печінки із супровідною виразковою хворобою з урахуванням віку // Міжвідомчий збірник: Гастроентерологія - Дніпропетровськ.- 2002. - С.32-36 (здобувачем проведено визначення окислювальної модифікації білків у хворих на цироз печінки, статистична обробка матеріалу, узагальнення результатів дослідження).
5. Декл. пат. України № 49631А “Спосіб корекції гемодинамічних порушень при хронічному гепатиті та цирозі печінки”; автори: Квасницька О.Б., Коломоєць М.Ю.; Заявл.14.01.02., № 2002010331; Опубл.16.09.02; Бюл. №9. (здобувачем особисто обстежено всі хворі, проведено аналіз отриманих результатів, оформлено патент).
6. Декл. пат. України № 63588 А “Спосіб ранньої діагностики порушень функціонального стану нирок при хронічному гепатиті та цирозі печінки”; автори: Квасницька О.Б., Гоженко А.І.; Заявл. 12.05.2003, №

2003054199; Опубл. 15.01.2004; Бюл.№1. (здобувачем особисто проведено обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, розроблено формулу винаходу, оформлено патент).

7. Квасницька О.Б. Комплексна оцінка процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки // Інформаційний лист №99-2001. Випуск 2 з проблеми “Терапія”. Протокол № 79 від 03.07.2001 р.

8. Квасницька О.Б., Коломоєць М.Ю., Федів О.І., Андрусак О.В., Антофійчук М.П., Бойчук Р.Р., Воєвідка О.С., Гайдичук В.С., Каушанська О.В., Кендзерська Т. Б., Коваленко С.В., Мельничук З.А., Ткач Є.П., Тодоріко Л.Д., Трефаненко І.В., Фартушняк Л.В., Хухліна О.С., Чурсіна Т.Я., Шоріков Є.І. Сучасна діагностика та корекція порушень метаболічної, гемокоагуляційної ланок гомеостазу та морфофункціонального стану еритроцитів при патології внутрішніх органів у хворих різного віку // Методичні рекомендації МОЗ України.- Чернівці. - 2003.- 27 с. (здобувачем проведено обстеження хворих на хронічний гепатит та цироз печінки, зроблено відповідні висновки).

9. Квасницька О.Б. Стан фібринолітичної та протеолітичної системи крові у хворих за хронічних дифузних уражень печінки // Тези Наукової конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з міжнародною участю.- Київ.-2000.- С.20.

10. Квасницька О.Б. Деякі плазменні та клітинні фактори порушення мікроциркуляції у хворих на хронічні дифузні ураження печінки // Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів”. - Чернівці.-2002.-С. 48-50.

11. Квасницька О.Б. Морфофункціональні властивості еритроцитів та стан процесів пероксидації ліпідів у хворих за хронічних дифузних уражень печінки // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної, експериментальної та профілактичної медицини”(64 підсумкова конференція СНТ ім.Довгялло).-Донецьк.-2002.-С.122.

12. Квасницька О.Б. Використання лізиноприлу для корекції порушень функціонального стану нирок у хворих на хронічний гепатит // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “Прогресуючі нефропатії і ремоделювання серцево-судинної системи – сучасні уявлення про механізми розвитку, нове в діагностиці, лікуванні та профілактиці”.- Харків.- 2003. - С.31-32.

13. Коломоєць М.Ю., Квасницька О.Б. Вивчення процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на цироз печінки в залежності від віку // Українські медичні вісті (VI з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, м. Чернівці).-2001.- Т.4, №1.- С. 59. (дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка та підготовка матеріалу до друку).

14. Квасницька О.Б., Квасницький Б.І. Шляхи прогнозування перебігу та контролю ефективності лікування хронічних дифузних уражень печінки // Тези доповідей ІХ конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств (присвячений 25-річчю СФУЛТ).- Луганськ.-2002.- С.244. (здобувачем проведено клінічні дослідження, оцінка ефективності лікування, статистична обробка та підготовка матеріалів до друку).



15. Квасницька О.Б., Коломоєць М.Ю., Хухліна О.С., Воєвідка О.С. Особливості метаболізму білків у хворих з цирозом печінки // Сучасна гастроентерологія (тези доповідей республіканської науково-практичної конференції “Гастроентерологія XXI століття: сучасне і майбутнє”).- 2002.- №2.- С.94. (здобувачем проведено обстеження хворих, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).

### **АНОТАЦІЯ**

Квасницька О.Б. Зміни системи гемостазу, функцій нирок за хронічних токсичних гепатитів та цирозів печінки у хворих різного віку. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби. – Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2004.

У дисертаційній роботі наведено результати комплексного вивчення змін метаболічної, гемокоагуляційної ланок гемостазу, функціонального стану нирок при хронічному токсичному гепатиті та цирозі печінки залежно від віку хворих. Встановлена функціональна і біохімічна взаємообумовленість виявлених порушень, виявлено вікові особливості патогенезу хронічних дифузних захворювань печінки, порушення функціонального стану нирок при розвитку патологічного процесу в печінці та запропоновано метод ранньої діагностики гепаторенальної дисфункції.

Встановлено та обґрунтовано можливість фармакологічної корекції гепаторенальної дисфункції у даній категорії хворих за допомогою інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприлу, виявлено його позитивний вплив на реологічні властивості крові та антиоксидантний потенціал крові.

Ключові слова: хронічні дифузні захворювання печінки, метаболічні порушення, гемокоагуляція, фібриноліз, ендотоксикоз, реологічні властивості еритроцитів, нирки, лізиноприл.

### **АННОТАЦІЯ**

Квасницкая О.Б. Изменения системы гемостаза, функций почек при хроническом токсическом гепатите и циррозе печени у больных разного возраста. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. – внутренние болезни. – Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МОЗ Украины, Киев, 2004.

В диссертационной работе представлены результаты комплексного изучения изменений метаболического и гемокоагуляционного звеньев гемостаза, функционального состояния почек у больных с хроническим токсическим гепатитом и циррозом печени в зависимости от возраста больных. Установлена четкая функциональная и биохимическая взаимосвязь выявленных нарушений со степенью поражения печеночной паренхимы у больных разного возраста, на основании чего удалось определить возрастные патогенетические особенности прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени и усовершенствовать диагностику ранних нарушений функции почек у данной категории больных.

Доказано, что обострение хронических диффузных заболеваний печени сопровождается усилением интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов и окислительной модификации белков, причем у больных пожилого возраста большая роль в прогрессировании заболевания принадлежит окислительной модификации белков. Данные процессы протекают на фоне изменений в системе антиоксидантной защиты, которые проявляются у больных зрелого возраста смещением равновесия в сторону преобладания активности ферментов, устраняющих промежуточные продукты пероксидного окисления липидов над активностью глутатионвосстанавливающих ферментов. Предложенные интегральные показатели позволяют адекватно оценить антиоксидантный статус у больных разных возрастных категорий.

Установлено, что прогрессирование хронических диффузных заболеваний печени сопровождается развитием хронического ДВС - синдрома. Причем при хроническом токсическом гепатите развивается хронический ДВС – синдром на фоне повышенного гиперкоагуляционного потенциала крови, который сочетается со снижением фибринолитической активности крови у больных пожилого возраста. Развитие цирроза печени характеризуется гипокоагуляцией, степень которой возрастает по мере декомпенсации процесса, и имеет возрастные особенности: у больных зрелого возраста сопровождается повышением фибринолитической активности, в пожилом возрасте -ее угнетением.

Выявлено, что обострение заболевания происходит на фоне резкой активации протеолитической системы крови по отношению к крупно-, мелкодисперсным белкам и коллагену, которая у больных зрелого возраста увеличивается в меру возникновения и развития цирроза печени. В пожилом возрасте декомпенсация цирроза печени сопровождается снижением протеолитической активности крови по отношению к крупнодисперсным белкам.

Установлено, что наибольшие изменения реологических свойств эритроцитов наблюдаются у больных зрелого и пожилого возраста при субкомпенсированном циррозе печени.

У больных хроническим гепатитом и циррозом печени токсического генеза, независимо от возраста, выявлено изменение экскреторной, ионорегулирующей, инкреторной, кислотовыделительной функций почек, которые максимально проявляются при проведении нагрузок. Причем, изменения функционального состояния почек более выражены при хроническом гепатите и декомпенсированном циррозе печени преимущественно за счет уменьшения клубочковой фильтрации и канальцевых процессов реабсорбции натрия и воды.

Доказано, что включение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла в комплекс лечения больных с хроническим гепатитом и циррозом печени способствует нормализации клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, инкреторной и кислотовыделительной функции почек, улучшению морфофункциональных свойств эритроцитов и функционирования защитных противорадикальных систем.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, метаболические нарушения, гемокоагуляция, фибринолиз, эндотоксикоз, реологические свойства эритроцитов, почки, лизиноприл.

## SUMMARY

**Kvasnytska O.B. Changes of the System of Hemostasis, Renal Functions in Chronic Toxic Hepatitis and Cirrhosis in Patients of Different Age.** - Manuscript.

Thesis for obtaining the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.02.- Internal Diseases. – P.L. Shupyk Kyiv Medical Academy of Post -Graduate Education, Ukrainian Ministry of Public Health, Kyiv, 2004.

The dissertation research deals with the results of a complex study of changes of the metabolic and hemocoagulating components of hemostasis, the functional renal state in patients with chronic toxic hepatitis and cirrhosis, depending on the patients' age. A functional and biochemical correlation of the detected disturbances was established, the age – specific features of the pathogenesis of chronic diffuse hepatic diseases, derangements of the functional condition of the kidneys in case of the development of the pathological process in the liver was disclosed and a new method of early detection of the hepatorenal dysfunction was proposed. A possibility of pharmacological correction of the hepatorenal dysfunction in the category of patients under study was established and substantiated by means of lisinopril, an angiotensin – converting enzyme and its positive influence on the rheological blood properties and the antioxidant potential of the blood was discovered.

**Key words:** chronic diffuse hepatic diseases, metabolic abnormalities, hemocoagulation, fibrinolysis, endotoxycosis, erythrocytic, rheologic properties, kidneys, lisinopril.

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АлАТ - аланінамінотрансфераза
- АОЗ – антиоксидантний захист
- АП – антиплазміни
- АПТЧ – активований парціальний тромбіновий час
- АсАТ – аспаратамінотрансфераза
- АТ III – антитромбін III
- ВВЕС – відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
- ВРОЛ – вільнорадикальне окиснення ліпідів
- Г-6-ФДГ – глюкозо –6 –фосфатдегідрогеназа
- ГВ – глутатіон відновлений
- ГП – глутатіонпероксидаза
- ГР – глутатіонредуктаза
- ГРС – гепаторенальний синдром
- ГТ – глутатіонтрансфераза

ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові  
ДК – дієнові кон'югати  
Е – еритроцит  
ЕАУ – екскреція активної урокінази  
ЕБ – екскреція білка  
ЕТК – екскреція титрованих кислот  
ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту  
ІДЕ – індекс деформабельності еритроцитів  
ІПЗ – ізольовані подвійні зв'язки  
КД/СТ – кетодієни та спряжені трієни  
КФ – клубочкова фільтрація  
Л – лізиноприл  
МА –малоновий альдегід  
НФА – неферментативна фібринолітична активність  
ОМБ – окиснювальна модифікація білків  
ПАП – потенційна активність плазміногену  
ПРЕ – пероксидна резистентність еритроцитів  
ПТЧ – протромбіновий час  
РАС – ренін-ангіотензинова система  
РПДФ – розчинні продукти деградації фібрину  
РФМК – розчинні фібринмономерні комплекси  
СЗЕ – сорбційна здатність еритроцитів  
СМП – середньомолекулярні пептиди  
СОД – супероксиддисмутаза  
СФА – сумарна фібринолітична активність  
ТЧ – тромбіновий час  
УАС – урокіназна активність сечі  
ФФА – ферментативна фібринолітична активність  
ХГ – хронічний гепатит  
ХДЗП – хронічні дифузні захворювання печінки  
ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз  
ЦП –цироз печінки  
ЧР – час рекальцифікації