



УДК 616.36-004:616.831+616.98:578.831.1+616.153:[577.122.3+577.175.823+577.175.859]
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.26-33

РІВЕНЬ АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОКАЗНИКАМИ НЕЙРОГОРМОНІВ СЕРОТОНІНУ І МЕЛАТОНІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ТА ПЕЧІНКОВУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ПІСЛЯ COVID-19

Сірчак Є. С., Марошан М. Т.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Дослідження особливостей зміни рівня нейрогормонів серотоніну та мелатоніну, а також їх попередників, таких як вільні амінокислоти в сироватці крові, особливо у пацієнтів на цироз печінки (ЦП) після COVID-19 може розкрити нові механізми прогресування такого ускладнення, як печінкова енцефалопатія (ПЕ) у даних пацієнтів.

Мета дослідження. Вивчити особливості зміни рівнів вільних амінокислот та їх зв'язок із показниками нейрогормонів серотоніну та мелатоніну у сироватці крові у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх обстежено 126 хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19. Хворим проведено визначення рівнів вільних амінокислот у сироватці крові, а також показника нейрогормонів серотоніну та мелатоніну.

Результати досліджень. У хворих з ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено достовірне зниження рівня орнітину (Orn), аргініну (Arg), тирозину (Tyr), аланіну (Ala), що супроводжувалося статистично достовірним збільшенням проліну (Pro), а також аспарагіну (Asp), цистеїну (Cys), глутаміну (Gln), валіну (Val) та фенілаланіну (Phe) із максимальними змінами від норми встановлено у хворих класу С за Child-Pugh. Рівень триптофану (Trp) у сироватці крові достовірне збільшився у хворих на ЦП та ПЕ класів А та В за Child-Pugh, тоді як у хворих на ЦП класу С навпаки встановлено достовірне зменшення його рівня (до $25,4 \pm 0,3$ – $p < 0,01$). Виявлено збільшення рівня серотоніну (до $401,12 \pm 7,45$ мкг/л) та мелатоніну (до $47,31 \pm 0,86$ пг/мл) у сироватці крові у обстежених хворих на ЦП у групі цілому, хоча у хворих на ЦП класу С визначено зниження їх рівня (серотоніну – до $340,77 \pm 6,38$ мкг/л, мелатоніну – до $38,53 \pm 0,61$ пгмл – $p < 0,01$).

Висновки. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено зміна рівнів ВАК, що прогресивно порушується залежно від класів важкості захворювання за Child-Pugh. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класів А та В за Child-Pugh діагностовано збільшення рівня серотоніну та мелатоніну у сироватці крові, тоді як у хворих класу С за Child-Pugh встановлено достовірне зменшення показників даних нейрогормонів. При цьому, встановлено пряма залежність між рівнем триптофану та показником серотоніну і мелатоніну у сироватці крові на стадії компенсації та субкомпенсації ЦП, за зворотна залежність – у стадії декомпенсації ЦП.

Ключові слова: цироз печінки; печінкова енцефалопатія; COVID-19; вільні амінокислоти; нейрогормони (серотонін, мелатонін).

Aminoacid levels and their relationship with serum levels of the neurohormones serotonin and melatonin in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy after covid-19

Sirchak Ye.S., Maroshan M.T.

Abstract. Introduction. The study of changes in the levels of the neurohormones serotonin and melatonin, as well as their precursors, such as free amino acids in the blood serum, especially in patients with liver cirrhosis (LC) after COVID-19, may reveal new mechanisms of progression of such complications as hepatic encephalopathy (HE) in these patients.

The aim of the study. To study the peculiarities of changes in the levels of free amino acids and their relationship with serum levels of the neurohormones serotonin and melatonin in patients with LC and hepatic encephalopathy (HE) after COVID-19.

Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 126 patients with LC and HE after COVID-19 were examined. The patients had their serum free amino acid (FAA) levels determined, as well as the levels of the neurohormones serotonin and melatonin.

Results of the study. In patients with LC and HE after COVID-19, a significant decrease in the level of ornithine (Orn), arginine (Arg), tyrosine (Tyr), alanine (Ala) was found, accompanied by a statistically significant increase in proline (Pro), as well as asparagine (Asp), cysteine (Cys), glutamine (Gln), valine (Val) and phenylalanine (Phe) with maximum changes from the norm were found in patients of class C according to Child-Pugh. The level of tryptophan (Trp) in the blood serum significantly increased in patients with LC and HE of classes A and B according to Child-Pugh, while in patients with LC class C, on the contrary, a significant decrease in its level was found (to 25.4 ± 0.3 , $p < 0.01$). An increase in serum levels of serotonin (up to 401.12 ± 7.45 $\mu\text{g/l}$) and melatonin (up to 47.31 ± 0.86 pg/ml) in the blood serum of the examined patients with LC in the group as a whole was detected, although in patients with LC class C a decrease in their levels was determined (serotonin - up to 340.77 ± 6.38 $\mu\text{g/l}$, melatonin - up to 38.53 ± 0.61 pg/ml - $p < 0.01$).

Conclusions. In patients with LC and HE after COVID-19, a change in the levels of FAA was found, which is progressively impaired depending on the severity of the disease according to Child-Pugh. In patients with LC and HE after COVID-19 of Child-Pugh classes A and B, an increase in serum serotonin and melatonin levels was diagnosed, while in patients of Child-Pugh class C, a significant decrease in these neurohormones was found. At the same time, a direct correlation between tryptophan level and serum serotonin and melatonin levels was found at the stage of compensation and subcompensation of LC, and an inverse correlation was found at the stage of decompensation of LC.

Key words: liver cirrhosis; hepatic encephalopathy; COVID-19; free amino acids; neurohormones (serotonin, melatonin).

Вступ

Цироз печінки – це поширене захворювання печінки, що загрожує життю [1] і є одним із найбільших вагомих проблем в медицині. Згідно зі статистичними даними, у світі за рік до одного мільйона смертей пов'язано із ЦП та до 31 мільйона осіб втрачають працездатність внаслідок ускладнень ЦП. Цироз печінки значно знижує якість життя (ЯЖ), що погіршується в міру прогресування захворювання. Клінічні прояви та ускладнення ЦП дуже варіабельні і включають асцит, жовтяницю, шлунково-кишкові кровотечі та печінкову енцефалопатію (ПЕ) [1,2].

Печінкова енцефалопатія та розлади сну є одними з патологічних станів, пов'язаних з погіршенням ЯЖ, які можуть проявлятися як окремо, так і в поєднанні з іншими ускладненнями ЦП. ПЕ часто протікає субклінічно у формі мінімальної печінкової енцефалопатії, що часто не діагностується своєчасно, але яка відіграє важливу роль у порушенні ЯЖ, оскільки знижує когнітивні та моторні здібності як амбулаторних, так і госпіталізованих пацієнтів. Також як прояв субклінічної форми ПЕ спостерігається втома і порушення сну, що може призвести до погіршення ЯЖ [1,2].

У останніх американських та європейських настановах зміна ритму сну є важливим фактором діагностики ПЕ. У дослідженні Singh et al. (2017) 32% пацієнтів із ЦП мали ознаки ПЕ. У цих пацієнтів розлади сну мають серйозні наслідки для денного функціонування і найкра-

ще описуються як група порушень сну і неспання. Вперше це було описано в 1954 році Шерлоком та ін. як феномен «інверсії сну і неспання». Найпоширеніші порушення включають безсоння (труднощі із засинанням або підтриманням сну, або сон, що не бадьорить), надмірну денну сонливість та інверсію сну і неспання (порушення циркадної ритмічності) [1,3].

Дослідження показали, що циркадна секреція нейрогормонів, особливо мелатоніну змінена на всіх стадіях ЦП. Нічні рівні мелатоніну в сироватці крові змінюються під час енцефалопатії та ураження печінки, особливо на більш пізніх стадіях. Порушення циркадного циклу асоціюється зі зниженням нічних рівнів мелатоніну. У більш тяжких випадках рівні мелатоніну можуть підвищуватися вдень і вночі, ймовірно, через посилення ураження печінки, яке перешкоджає виведенню МТ; це може бути пов'язано з порушеннями сну у пацієнтів із цирозом печінки [3].

Серотонінергічна система відіграє важливу роль у широкому спектрі фізіологічних і поведінкових процесів. Серотонін переважно метаболізується в 5-гідроксиіндолоцтову кислоту за допомогою моноаміноксидази в ендотеліальних клітинах печінки та легень. Ефекти серотоніну найбільш помітні в серцево-судинній системі, з додатковими ефектами в дихальній системі та кишечнику. Звуження судин є класичною реакцією на введення серотоніну. Однак серотонін індукує скорочення і проліферацію гладком'язових клітин, сти-



мулює ендотеліальні клітини до вивільнення судинорозширювальних речовин і діє як «допоміжний агоніст» агрегації тромбоцитів у людини. Зміна концентрації циркулюючого серотоніну пов'язана з кількома патологічними станами, включаючи артеріальну гіпертензію, первинну легеневу гіпертензію, цироз печінки та психіатричні розлади [4].

Отже, дослідження особливостей зміни рівня нейрогормонів серотоніну та мелатоніну, а також їх попередників, таких як вільні амінокислоти в сироватці крові, особливо у пацієнтів на ЦП після COVID-19 може розкрити нові механізми прогресування такого ускладнення, як ПЕ у даних пацієнтів.

Мета дослідження

Вивчити особливості зміни рівнів вільних амінокислот та їх зв'язок із показниками нейрогормонів серотоніну та мелатоніну в сироватці крові у хворих на ЦП та печінкову енцепалопатію (ПЕ) після COVID-19.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 126 хворих на ЦП та ПЕ, що перехворіли COVID-19. Обстежені хворі на ЦП за період 2020 р. по 2023 рр. лікувалися у Комунальному некомерційному підприємстві (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР), а також у КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ЗОР з підтвердженням діагнозом COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2) і вижили внаслідок інфікування гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2. Серед обстежених хворих чоловіків було 68 (54,0 %), середній вік – $49,8 \pm 3,9$ року; жінок було 58 (46,0 %), середній вік – $46,4 \pm 5,7$ року. Наукове дослідження проведено на амбулаторному етапі спостереження за хворими на ЦП та ПЕ після COVID-19.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (55,0%), жінок – 9 (45,0%). Середній вік – $51,7 \pm 6,4$ року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від хворих отримано письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики і лікування) із вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних, методика яких відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Критеріями виключення із дослідження були: вік обстежених до 18 років та більше 75 років, хворі з позапечінковою портальною гіпертензією, синдромом Бадда-Кіарі, тромбозами ворітної та селезінкової вен, застійною гепатопатією («кардіальний» ЦП), гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями, що супроводжується гепатоспленомегалією, а також відсутність інформаційної згоди від пацієнта, ВІЛ-інфекція, онкологічні захворювання, вагітність.

Важкість ЦП оцінювали за класифікацією Child-Turkotte в модифікації Pugh (1973), враховуючи рівень білірубіну, альбуміну, показник протромбінового часу, наявність або відсутність асцити, ПЕ, а також за шкалою MELD (Model of End – Stage Liver Disease – математична модель кінцевої стадії захворювання печінки). Шкала MELD застосовується для прогнозу летальності у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, що включає оцінку біліарної системи, функції нирок і згортальної системи крові [5].

Обстеженим хворим на ЦП проводили визначення маркерів вірусу гепатиту В, С та D за допомогою тест-систем фірми «Human» (Німеччина) для імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті «Humareader» (Німеччина). Діагноз алкогольної хвороби печінки підтверджувався фактом тривалого зловживання алкоголем. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), високий рівень споживання для жінок становить понад 840 мл 40 об% алкоголю на тиждень; для чоловіків – понад 1260 мл 40 об% алкоголю на тиждень, що підтверджувалось результатами діагностичних тестів CAGE (загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю) або AUDIT розроблений ВООЗ (оцінка ≥ 8 для чоловіків віком до 60 років, або ≥ 4 для жінок, підлітків або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу). Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), як етіологічного фактору ЦП виставлено згідно з критеріями уніфікованого

клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [6].

Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, а також результатів еластометрії печінки. Усім обстеженим хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки, селезінки, а також – швидкісні показники кровотоку по судинах портальної системи та селезінки. Обстеженим хворим проведено фіброезофагогастро-дуоденоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для дослідження стану слизової оболонки та визначення ступені варикозно розширених вен стравоходу чи шлунка.

Важкість ПЕ визначали за критеріями West-Haven, згідно з якими розрізняють 4 клінічні стадії, а також латентну ПЕ (0 ст.) [7]. Неврологічний статус, стан психічних, когнітивних функцій у хворих на ЦП при COVID-19 оцінювали перед випискою із стаціонару, а також на амбулаторному етапі спостереження за даними пацієнтами після виписки з лікарні за допомогою психометричного тестування (шкала MMSE (Mini-Mental State Examination), тест зв'язку чисел, тест копіювання ліній, символно-цифровий тест, методика «Числовий квадрат», тест Мюнстерберга, методика «Розстановка чисел», методика «Пам'ять на числа», методика «Пам'ять на образи»), а також проводили електроенцефалографічне дослідження.

Усім обстеженим хворим на ЦП та ПЕ після COVID-19 проведено кількісне визначення рівнів вільних амінокислот (ВАК) у сироват-

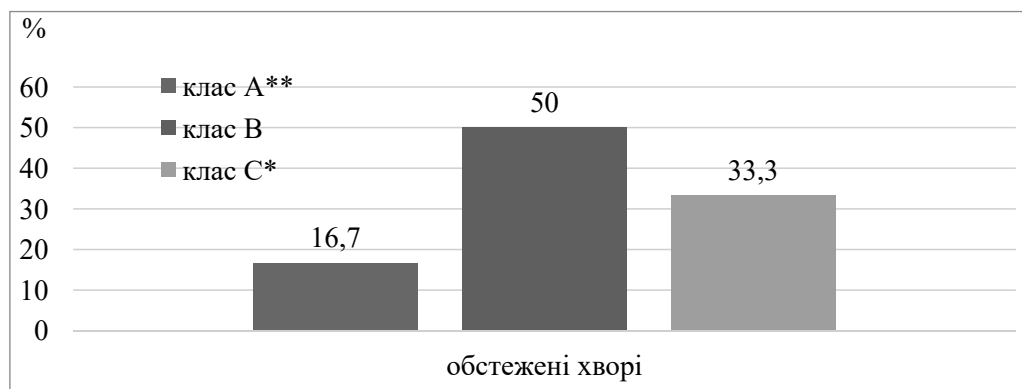
ці крові за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням. Для хроматографії використовували рідинний хроматограф «Міліхром» з електрохімічним детектором (потенціал електроду +0,75 та +0,85 В). Металева колонка (250*4,0 мм) була наповнена сорбентом Сферисорб ODS зернистістю 5 мкм. Рухомі фази містила 18 об.% метанолу, 0,01 М гідрофосфату натрію, 0,01 М дигідрофосфату натрію, 0,002 М ЕДТА (рН 7,0).

Також обстеженим пацієнтам на ЦП та ПЕ після COVID-19 оцінено показник серотоніну у сироватці крові за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі Agilent 1100, використовуючи тест системи Agilent Technologies (США). Також хворим визначено рівень мелатоніну у сироватці крові за допомогою радіоімунного аналізу і використанням тест-систем (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH, Німеччина). Забір крові як у обстежених хворих, так і у здорових осіб контрольної групи проводили в один й той же час від 7.30 до 8.00 ранку, враховуючи добовий біоритм мелатоніну.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

Після оцінки результатів клініко-лабораторних методів обстеження на амбулаторному етапі спостереження хворих на ЦП після COVID-19 розподілено за ступенями важкості на класи за Child-Pugh, а також оцінено вираженість і клінічні прояви ПЕ.



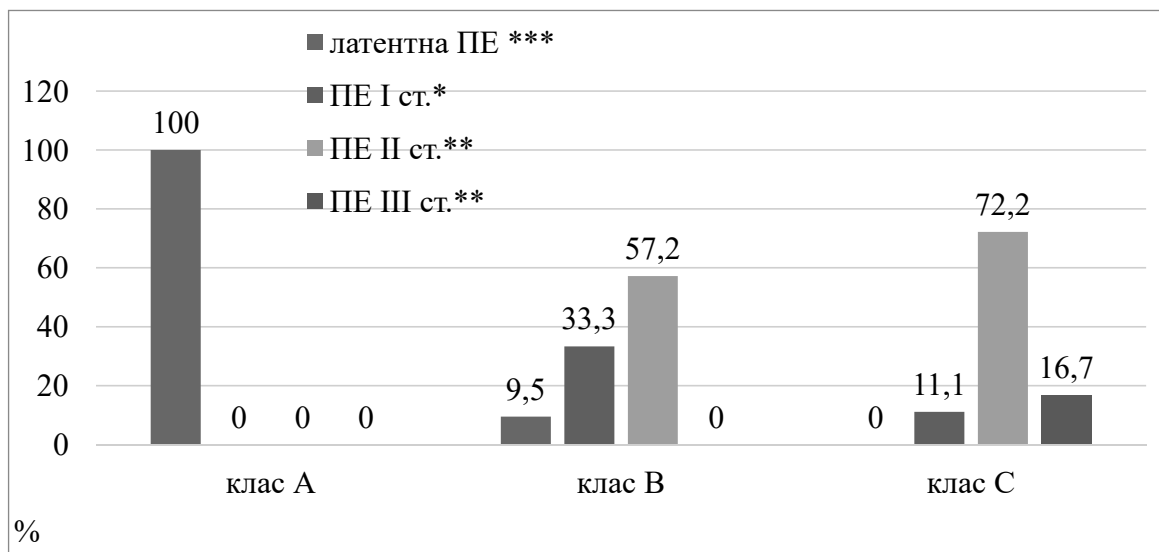
Примітка: різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 за класами важкості за Child-Pugh.



Встановлено, що серед хворих на ЦП, котрі перехворіли COVID-19, важкість захворювання відповідала переважно класу В (стадія субкомпенсації – у 50,0 % обстежених) та

класу С (стадія декомпенсації – у 33,3 % пацієнтів) і лише у 16,7 % обстежених хворих діагностовано ЦП класу А (стадія компенсації) – рисунок 1.



Примітка: різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Рис. 2. Вираженість клінічних проявів ПЕ у хворих на ЦП після COVID-19.

У всіх хворих на ЦП після COVID-19 класу А за Child-Pugh виявлено латентну форму ПЕ, тоді як серед хворих класів В та С переважали пацієнти із ПЕ ІІ ст. (у 57,2 % та у 72,2 % обстежених відповідно – $p < 0,01$), а ПЕ ІІІ ст. діагностовано лише серед хворих на ЦП класу С за Child-Pugh (у 16,7 % обстежених) – рисунок 2.

Проведено визначення рівнів ВАК у сироватці крові. Як вказують результати наших досліджень, у хворих з ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено достовірне зниження рівня орнітину (Orn), аргініну (Arg), тирозину (Tyr), аланіну (Ala), а також метіоніну (Met), лейцину (Leu) у сироватці крові. Це супроводжувалось статистично достовірним збільшенням проліну (Pro), а також аспарагіну (Asp), цистеїну (Cys), глутаміну (Gln), валіну (Val) та фенілаланіну (Phe). Показники гістидину (His), гліцину (Gly) та ізолейцину (Ileu) майже не від-

різнялись від даних контрольної групи у жодній групі обстежених пацієнтів (табл. 1). При цьому, слід зазначити, що максимальні зміни від норми встановлено у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класу С за Child-Pugh, тоді як мінімальні зміни діагностовано у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класу А за Child-Pugh. Діагностовано цікаві зміни щодо рівня триптофану (Trp) у сироватці крові у обстежених пацієнтів, а саме – достовірне збільшення даної амінокислоти хворих на ЦП та ПЕ класу А за Child-Pugh (збільшення до $68,7 \pm 0,8$ нмоль/мл при нормі $55,4 \pm 1,3$ нмоль/мл у контрольній групі – $p < 0,05$), а також збільшення його показника у хворих на ЦП та ПЕ класу В за Child-Pugh, тоді як у хворих на ЦП класу С за Child-Pugh діагностовано навпаки, достовірне зменшення його рівня у сироватці крові (до $25,4 \pm 0,3$ – $p < 0,01$).

Таблиця 1

Рівні ВАК у сироватці крові в обстежених

ВАК (нмоль/мл)	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі на ЦП (n=126)		
		Класи важкості за Child-Pugh		
		Клас А (n=21)	Клас В (n=63)	Клас С (n=42)
Cys	$176,4 \pm 3,7$	$188,3 \pm 2,1$	$192,8 \pm 2,0$	$227,4 \pm 2,8^{*+^{\wedge}}$
Orn	$245,0 \pm 3,1$	$224,9 \pm 3,0^{*}$	$214,8 \pm 1,7^{*}$	$187,6 \pm 2,4^{**++^{\wedge}}$
Lys	$268,6 \pm 2,2$	$265,9 \pm 3,3$	$258,9 \pm 2,6$	$239,6 \pm 3,3^{*+^{\wedge}}$
His	$89,2 \pm 0,8$	$89,0 \pm 1,7$	$88,0 \pm 0,9$	$84,4 \pm 0,9$



Продовження табл. 1

Arg	92,5±1,2	75,2±0,8*	68,9±0,9*	37,4±1,0***^^
Asp	8,3±0,4	8,8±0,5	9,6±0,5	12,9±0,7*+
Ser	119,2±3,4	112,4±2,6	107,5±1,1	93,7±1,0*+
Gly	277,9±2,8	276,7±1,3	274,3±1,7	267,9±2,0
Gln	518,7±3,9	533,6±2,3	540,4±3,1*	567,0±2,8*+
Thr	160,5±3,3	151,4±2,2	147,7±2,2	127,4±1,2*+^
Ala	416,3±3,8	395,6±3,1*	385,7±2,4**	349,3±1,9***^
Pro	148,3±2,2	184,0±3,1*	194,6±2,0*	229,8±1,5***^
Tyr	62,7±1,1	50,7±0,9*	48,8±0,9*	28,5±0,9***^^
Trp	55,4±1,3	68,7±0,8*	58,9±1,1	25,4±0,3***^^
Met	25,8±0,7	19,7±0,5	16,0±0,7*	8,6±0,5***^^
Val	215,9±3,8	230,1±1,2	238,9±2,4*	274,7±2,0*+
Phe	85,3±2,1	87,7±1,3	89,2±1,3	102,3±0,9*
Leu	122,5±3,2	109,7±2,2	101,8±0,9*	72,4±1,3***^
ILeu	116,6±2,0	115,8±1,3	113,5±0,7	108,5±0,8

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими на ЦП різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та класами В і С за Child-Pugh після COVID-19 достовірна + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh після достовірна ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$.

Проведено визначення показників серотоніну та мелатоніну в сироватці крові у обстежених хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників нейрогормонів у обстежених

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на ЦП після ПЕ (n=126)
		після СЛ
Серотонін, мкг/л	329,72±18,91	401,12±7,45**
Мелатонін, пг/мл	28,08±0,42	47,31±0,86*

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Оцінка рівня нейрогормонів серотоніну та мелатоніну в сироватці крові вказує на збільшення їх показників у сироватці крові у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 в групі в цілому порівняно з даними контрольної гру-

пи, тоді як подальший аналіз вказує на відмінності в їх показниках залежно від класу важкості циротичного процесу за Child-Pugh (табл. 3).



Таблиця 3

**Динаміка показників нейрогормонів у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19
залежно від важкості захворювання за класами Child-Pugh**

Показник:	Хворі на ЦП та ПЕ після COVID-19		
	Клас А (n=21)	Клас В (n=63)	Клас С (n=42)
Серотонін, мкг/л	441,46±4,18	397,25±5,14*	340,77±6,38***+
Мелатонін, пг/мл	64,26±0,55	43,12±0,41*	38,53±0,61***+

Примітка: різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та класами В і С за Child-Pugh після COVID-19 достовірна * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh після достовірна + – $p < 0,05$.

Як вказують результати, рівень мелатоніну та серотоніну збільшені у хворих з ЦП класів А та В за Child-Pugh, тоді як у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено достовірне зменшення даних нейрогормонів у сироватці крові.

Проведено статистичний аналіз між показником триптофану та рівнями мелатоніну і серотоніну у обстежуваних нами пацієнтів на ЦП та ПЕ після COVID-19 – рисунок 3.

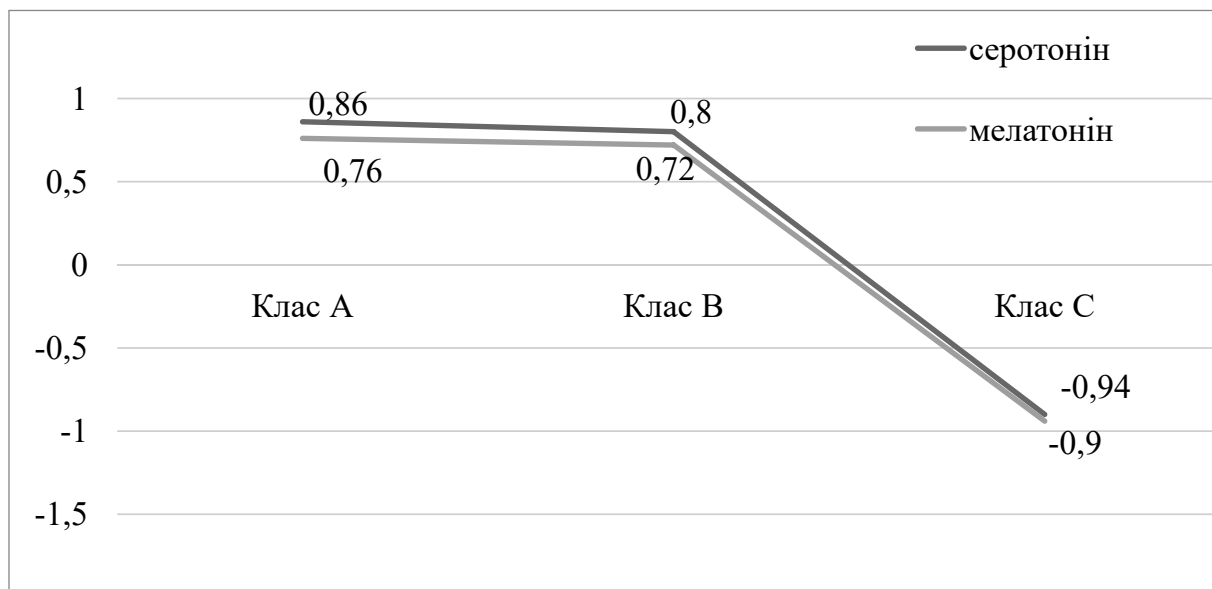


Рис. 3. Залежність між рівнем триптофану та показниками серотоніну і мелатоніну та й калістатину в сироватці крові обстежених хворих залежно від класів важкості ЦП.

Встановлено пряму сильну залежність між показниками серотоніну та мелатоніну, рівнем триптофану у сироватці крові у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класів А та В за Child-Pugh, тоді як у хворих на ЦА класу С виявлено негативну залежність ($r = -0,94$; $p < 0,01$ для серотоніну та $r = -0,90$; $p < 0,01$ для мелатоніну).

Отже, у хворих на ЦП та ПЕ після перенесеної COVID-19 встановлено зміни показників ВАК у сироватці крові, що порушується із прогресуванням важкості цирозу печінки і вказує на зменшення синтетичної функції печінки у даних пацієнтів.

Рівень нейрогормонів серотоніну та мелатоніну в групі хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 в цілому збільшений у порівнянні із даними контрольної групи, хоча у хворих з

декомпенсованим цирозом печінки визначається достовірне зменшення як серотоніну, так і рівня мелатоніну. На нашу думку, високі показники рівня мелатоніну у хворих на ЦП класів А та В за Child-Pugh можуть відповідати за такі прояви ПЕ, як втомлюваність, сонливість протягом доби. Навпаки, низькі показники серотоніну та мелатоніну у сироватці крові у хворих на ЦП класу С за Child-Pugh можуть відповідати за прогресування когнітивних порушень та ознак депресії, як клінічні ознаки ПЕ після COVID-19, що вимагає відповідної корекції. При цьому, потрібні подальші дослідження в даному напрямку для раннього розпізнавання ознак ПЕ після перенесеної COVID-19 у хворих на ЦП для профілактики їх прогресування.



Висновки

1. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено зміну рівнів ВАК, що прогресивно порушується залежно від класів важкості захворювання за Child-Pugh.

2. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класів А та В за Child-Pugh діагностовано збільшення рівня серотоніну та мелатоніну

у сироватці крові, тоді як у хворих класу С за Child-Pugh встановлено достовірне зменшення показників даних нейрогормонів. При цьому, встановлено пряму залежність між рівнем триптофану та показником серотоніну і мелатоніну в сироватці крові на стадії компенсації та субкомпенсації ЦП і зворотну залежність – у стадії декомпенсації ЦП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bruyneel M, Sersté T. Sleep disturbances in patients with liver cirrhosis: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018 Nov 2; 10: 369-375. doi: 10.2147/NSS.S186665.
2. Haeger P, Bouchet A, Ossandon C, Bresky G. Treatment with Melatonin Improves Cognitive Behavior and Motor Skills in a Rat Model of Liver Fibrosis. *Ann Hepatol*. 2019 Jan-Feb; 18 (1): 101-108. doi: 10.5604/01.3001.0012.7867.
3. Singh J, Sharma BC, Puri V, Sachdeva S, Srivastava S. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *Metab Brain Dis*. 2017; 32 (2): 595–605.
4. Culafic DM, Mirkovic DS, Vukcevic MD, Rudic JS. Plasma and platelet serotonin levels in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2007 Nov 21;13(43):5750-3. doi: 10.3748/wjg.v13.i43.5750. PMID: 17963303; PMCID: PMC4171263.
5. Wiesner RH Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl*. 2005; 11: 261–263. DOI: 10.1002/lt.20362
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388-1402.
7. Prakash R, Mullen KD Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 7 (9): 515–525. doi: 10.1038/nrgastro.2010.116.

Отримано 07.12.2023 р.