

ЗМІНА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Наведено результати комплексного обстеження 428 хворих на цироз печінки. Встановлено дисфункцію ендотелію у хворих на цироз печінки за методикою D.Celermajer, а також за допомогою визначення вазоактивних речовин у сироватці крові (ендотеліну-1, простагландинів, фактора фон Віллебранда тощо). Виявлено позитивну динаміку показників ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки на фоні комбінованої терапії із застосуванням препаратів L-аргініну та пробіотиків.

Ключові слова: цироз печінки, дисфункція ендотелію, вазоактивні речовини

Вступ. Проблема ранньої діагностики цирозу печінки (ЦП), до формування ускладнених форм перебігу захворювання, набула особливої актуальності. До теперішнього часу процеси, що відіграють ключову роль в розвитку патологічних змін в судинах при формуванні портальної гіпертензії у хворих на ЦП, вивчені не повністю. Одним із механізмів виникнення портальної гіпертензії у хворих на цироз, може бути дисбаланс між вазодилатацією і вазоконстрикцією у поєднанні з підвищеним фіброзоутворенням в печінці та виникненням механічної перешкоди нормальній циркуляції крові в печінці та в організмі в цілому. У зв'язку з цим визначення ступеня ендотеліальної дисфункції є базисним у вивченні патогенезу виникнення ускладнених форм перебігу цирозу печінки [5].

Ендотелій – це не бар'єр між кров'ю і тканинами, а активний ендокринний орган, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично всіх судинних захворювань. Одним з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу. Ендотеліоцити синтезують цілий ряд біологічно активних речовин, що беруть участь в регуляції запальної відповіді (ФНП- α , супероксидні радикали, С-натрійуретичний пептид, окис азоту (NO) і ін.), гемостазу (тромбоцитарний фактор росту, тканинний активатор плазміногену і інгібітор активатору плазміногену, фактор фон Віллебранда (ФфВ), ангіотензин-IV, ендотелін-1 (ЕТ-1), простациклін (P_gI₂), NO), процесів росту і проліферації (ангіотензин, ЕТ-1, супероксидні радикали, P_gI₂, С-натрійуретичний пептид, NO) і нарешті, в регуляції тонуусу гладких м'язів судин (ЕТ-1, ангіотензин II, тромбоксан А₂, P_gI₂, ендотеліальний фактор деполаризації, NO). Для нормально функціонуючого ендотелію характерне збалансоване утворення судинозвужуючих і судинорозширюючих субстанцій [1, 4, 6].

Після відкриття Монкадой простацикліну – могутнього судинорозширюючого і антиагрегантного агента, який синтезується в ендотелії, стало зрозумі-

мілим, що за допомогою різних речовин ендотелій може змінювати тонуус належній гладкій мускулатурі. Простациклін – перший з виявлених вазоактивних ендотеліальних факторів – є одним з кінцевих продуктів метаболізму арахідонової кислоти, утворюється в ендотеліальних клітинах медії і адвентиції судин при дії напруги зсуву, гіпоксії, а також деяких медіаторів, які збільшують також і синтез NO. Простациклін активує аденілатциклазу, наслідком чого є збільшення змісту циклічного АМФ, який викликає релаксацію судин і перешкоджає активації тромбоцитів [7].

У певних умовах (наприклад, при гострій або хронічній гіпоксії) порушується баланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними факторами, що призводить до вазоконстрикції, як за рахунок зниження продукції вазодилаторних факторів, так і за рахунок посиленого синтезу речовин, що мають вазоконстрикторні властивості. При тривалій дії різноманітних пошкоджуючих факторів (гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічні розлади) відбувається поступове виснаження та спотворення компенсаторної дилатуючої властивості ендотелію. У цих умовах переважною відповіддю ендотеліальних клітин на звичайні стимули є вазоконстрикція та дилатація [3].

Природа взаємозв'язків між функцією ендотелію і навколишніми тканинами вивчена недостатньо. До теперішнього часу сформувалося уявлення про дисфункцію ендотелію (ДЕ), під якою розуміють дисбаланс між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальний перебіг всіх ендотеліозалежних процесів. Патогенетична роль ДЕ доведена при ряду найбільш поширених захворювань і патологічних станів, але мало вивчена при хронічних захворюваннях печінки.

Значення перерахованих факторів у розвитку ДЕ при ЦП потребує подальшого вивчення. Однак ступінь пошкодження ендотелію, поза сумнівом, грає важливу роль у патогенезі ЦП, особливо його ускладнених форм перебігу. У зв'язку з цим, одним із завдань лікувальної дії при ЦП є не тільки зниження цільових рівнів показників функціонального стану

печінки, але і нормалізація функцій ендотелію [2]. Досліджень в даному напрямку проведено вкрай мало, хоча значення цього питання очевидне.

Мета дослідження. Визначити динаміку показників вазоактивних речовин сироватки крові у хворих на цироз печінки на фоні терапії із застосуванням препаратів L-аргініну та пробіотиків.

Виконувана нами наукова робота є фрагментом держбюджетної теми “Концепція адекватного етіопатогенетичного, трофологічного лікування гепатогенної гастропатії та виразки при хронічних захворюваннях печінки” ДБ-628 (№ державної реєстрації – 0105 U 009068), яка виконувалась на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб і хірургічних хвороб медичного факультету ВДНЗ “Ужгородський національний університет”.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням в гастроентерологічному та хірургічному відділеннях ЗОКЛ ім. А.Новака м. Ужгород за 2007-2011 рр. знаходились 428 хворих на ЦП. Обстежені хворі були віком від 23 до 78 років, середній вік складав $46,7 \pm 8,2$ року. Переважали чоловіки – 278 пацієнтів (65,0%), жінок було 150 пацієнтів (35,0%). Контрольну групу складало 30 практично здорових осіб (співпрацівники медичного факультету Ужгородського національного університету), віком від 26 до 62 років, середній вік складав $41,3 \pm 2,1$ року. Чоловіків було 16 (53,3%), жінок – 14 (46,7%).

Діагноз ЦП виставлявся з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) та інструментальних методів дослідження (УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС верхніх відділів шлунково-кишкового тракту). Для визначення ступеня ураження печінки всім хворим проводили C^{13} -метацетиновий дихальний тест, а також використовували спеціально розроблені тести, а саме: Forns, FibroIndex, FIB-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, FPI, PGA, PGAA.

Ендотеліальну дисфункцію у хворих на ЦП вивчали за методом D.Celermajer з реактивною гіперемією плечової артерії за допомогою ультразву-

кового дуплексного сканування плечової артерії на апараті HDI-1500 (США), з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 мГці 5-10 мГц. Також проводили визначення вазоактивних речовин у сироватці крові, що проявляють судинодилатуючі (Pgl2) та судиноконстрикторні (ET-1, простагландин F2 α (Pgf2 α) та інші) властивості.

У хворих на ЦП в сироватці крові методом ІФА проводили визначення показників ET-1 з використанням тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія); 6-кето-простагландину F1 α (простаглінін крові) та Pgf2 α , використовуючи тест-систему EnzoLifeSciences фірми «BCM Diagnostics» (США). Також досліджували рівні антитромбіну (АТ) III, D-димеру, ФфВ, аполіпопротеїну А1, інсуліну за допомогою хромогенного аналізу на апараті Syntex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens.

Всі хворі на ЦП на фоні дієтичного харчування (стіл №5 за М.І.Певзнером) отримали базисне лікування із застосуванням гепатопротекторів, сечогінних засобів, дезінтоксикаційної та вітамінотерапії, β -адреноблокаторів та лактулози. Додатково в лікувальний комплекс хворим на ЦП включали препарати L-аргініну та мультипробіотики ЛаціумTM або Біфіформ[®].

Результати досліджень та їх обговорення. Після проведення клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження хворих на ЦП розподілили за класами важкості захворювання за класифікацією Child-Pugh. В клас А (стадія компенсації) за Child-Pugh ввійшло 99 (23,1%) хворих, у клас В (стадія субкомпенсації) за Child-Pugh – 159 (37,1%) хворих, а в клас С (стадія декомпенсації) за Child-Pugh ввійшло 170 (39,8%) хворих.

При доплерографічному обстеженні у хворих на ЦП виявили достовірне зменшення діаметру плечової артерії (до $3,85 \pm 0,04$ мм) порівняно з показниками контрольної групи ($4,39 \pm 0,08$ мм). Також визначали гіперергічну реакцію у відповідь на оклюзію – приріст діаметру плечової артерії у обстеженої групи пацієнтів на ЦП.

Таблиця 1

Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ЦП за методикою D. Celermajer

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі на ЦП (n=428)	
		до лікування	після лікування
ЕЗВД (%)	$13,9 \pm 3,1$	$8,9 \pm 1,7^{\wedge}$	$10,7 \pm 3,0^*$
ЕНВД (%)	$25,6 \pm 4,8$	$16,4 \pm 1,5^{\wedge}$	$18,6 \pm 1,9^*$

Примітка: виявлена статистично вірогідна різниця між показниками хворих на ЦП до лікування та контрольної групи: \wedge – $p < 0,05$; статистично вірогідна різниця між показниками хворих на ЦП до лікування та після лікування не виявлена: * – $p > 0,05$.

Аналіз інструментальних методів дослідження ДЕ (табл.1), а саме визначення ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД), свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП, що проявилось зменшенням цього показника в порівнянні

з таким у контрольній групі ($8,9 \pm 1,7\%$ проти $13,9 \pm 3,1\%$ відповідно – $p < 0,05$).

Після відновлення діаметру плечової артерії через 15 хв. хворі приймали 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально, що використовували як ендо-

телійнезалежний (ЕНВД) стимул. Вимірювання повторювали через 2 хв. та 5 хв. При визначенні ЕНВД у хворих на ЦП також отримали зменшення цього показника у порівнянні з контрольною групою (в середньому на $9,2 \pm 3,3\%$). Отже, у хворих на ЦП за результатами методики з реактивною гіперемією при визначенні ЕЗВД та ЕНВД спостерігали явно виражені прояви дисфункції ендотелію.

Зміна показників різних біологічно активних речовин, що мають властивість впливати на су-

динну стінку у обстежених хворих на ЦП наведено в таблиці 2.

У хворих на ЦП виявили достовірне підвищення концентрації ЕТ-1 до $12,1 \pm 0,6$ фмоль/мл проти $3,4 \pm 0,5$ фмоль/мл у контрольній групі ($p < 0,01$), також збільшення рівня ФфВ на $143,3 \pm 7,8\%$ порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,01$) та D-димеру – в 6,9 рази. Поряд із цим, спостерігали достовірне зниження рівня АТ III на $31,4 \pm 3,4\%$ у хворих на ЦП в порівнянні з показниками у контрольній групі $p < 0,05$.

Таблиця 2

Лабораторні показники функціонального стану ендотелію у обстежених хворих на ЦП

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі на ЦП (n=428)	
		до лікування	після лікування
Ендотелін -1 (фмоль/мл)	$3,4 \pm 0,5$	$12,1 \pm 0,6^{\wedge\wedge}$	$5,7 \pm 0,9^*$
ФфВ (%)	$86,0 \pm 13,2$	$229,3 \pm 21,0^{\wedge\wedge}$	$154,2 \pm 11,3^{**}$
Антитромбін III (%)	$92,5 \pm 11,0$	$61,1 \pm 7,6^{\wedge}$	$83,0 \pm 7,1^*$
D-димер (нг/мл)	$0,32 \pm 0,02$	$2,21 \pm 0,16^{\wedge\wedge}$	$0,98 \pm 0,56^{**}$

Примітка: виявлена статистично вірогідна різниця між показниками хворих на ЦП до лікування та контрольної групи: \wedge – $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ – $p < 0,01$; виявлена статистично вірогідна різниця між показниками хворих на ЦП до лікування та після лікування: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

При аналізі лабораторних показників ДЕ залежно від класів важкості ЦП по Child-Pugh, отримали ідентичні результати, як і при проведенні визначення ЕЗВД та ЕНВД за методикою D. Celermajer, тобто, у хворих на ЦП класу А за Child-Pugh спостерігали найменші зміни рівнів ЕТ-1, ФфВ, АТ III та D-димеру, а максимальні відхилення в цих показниках від норми реєстрували в стадії субкомпенсації та декомпенсації циротичного процесу (класи В та С за Child-Pugh).

Вміст простагліну (PgI_2) в сироватці крові у хворих на ЦП визначали за показниками його стабільного аналогу (6-кето-простагландину $F1\alpha$), а також досліджували показники $PgF2\alpha$, перший з яких за літературними даними проявляє судинодилатуючі властивості, а $PgF2\alpha$, навпаки, має виражений судинозвужуючий ефект.

У всіх хворих на ЦП спостерігали статистично вірогідне підвищення рівнів $PgF2\alpha$ та PgI_2 в сироватці крові ($p < 0,01$). При цьому, рівень PgI_2 в крові у хворих на ЦП в 4,4 рази перевищував показники контрольної групи, а $PgF2\alpha$ – в 2,9 рази (табл. 3).

Таблиця 3

Рівні простагландину $F2\alpha$ та простагліну у обстежених хворих на ЦП

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі на ЦП (n=428)	
		до лікування	після лікування
PgI_2 (пг/мл)	$47,0 \pm 7,2$	$207,9 \pm 11,1^{\wedge\wedge}$	$78,4 \pm 8,6^{**}$
$PgF2\alpha$ (пг/мл)	$81,1 \pm 7,6$	$232,0 \pm 22,5^{\wedge\wedge}$	$109,2 \pm 10,5^*$

Примітка: виявлена статистично вірогідна різниця між показниками хворих на ЦП до лікування та контрольної групи: $\wedge\wedge$ – $p < 0,01$; виявлена статистично достовірною різниця між показниками хворих на ЦП до лікування та після лікування: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

При аналізі змін в показниках простагландинів у хворих на ЦП отримали результати, що свідчать про стадійність порушень залежно від прогресування ураження печінки. У хворих на ЦП класу А за Child-Pugh реєстрували мінімальні показники $PgF2\alpha$, в середньому $136,5 \pm 14,0$ пг/мл, а максимальні значення $PgF2\alpha$ спостерігали у хворих на ЦП в стадії декомпенсації (клас С за Child-Pugh), в середньому $253,1 \pm 18,8$ пг/мл. В групі хворих на ЦП у цілому реєстрували значне

підвищення його рівня (до $232,0 \pm 22,5$ пг/мл) в сироватці крові – $p < 0,01$.

Отже, зміна в показниках БАР із вазоконстрикторними та вазодилатуючими властивостями підтверджує факт ураження судинного ендотелію у хворих на ЦП. Стійке, поступове підвищення (ЕТ-1, ФфВ, PgI_2 , $PgF2\alpha$) або навпаки, зниження (АТ III) відповідних показників свідчить про прогресуючий характер ДЕ у хворих на ЦП і може застосовуватися для прогно-

зування виникнення ускладнень портальної гіпертензії.

Проведена комплексна терапія із застосуванням препаратів L-аргініну та пробіотиків у хворих на ЦП позитивно впливало на лабораторно-інструментальні показники ДЕ (табл.3). При цьому, в показниках ЕЗВД та ЕНВД після лікування спостерігали лише тенденцію до збільшення (до $10,7 \pm 3,0\%$ та до $18,6 \pm 1,9\%$ відповідно – $p > 0,05$). Більш суттєву позитивну динаміку на фоні проведеного лікування виявляли при дослідженні лабораторних маркерів ДЕ у хворих на ЦП, що проявлялось зменшенням рівня ET-1 (до $5,7 \pm 0,9$ фмоль/мл – $p < 0,05$), PGI₂ (до $78,4 \pm 8,6$ пг/мл – $p < 0,01$), P_gF2 α (до $109,2 \pm 10,5$ пг/мл – $p < 0,05$), а також показників ФфВ, D-димеру та збільшенням рівня АТ III.

Таким чином, ендотеліальна дисфункція є одним із перших ознак важких форм ураження судин при цирозі печінки, тому рання її діагностика сприяє підбору оптимальних методів лікування

для профілактики виникнення ускладнених форм даної патології. Дослідження механізмів виникнення судинних порушень у хворих на цироз печінки є важливим і актуальним завданням сучасної гепатології. Особливий інтерес представляє визначення вазоактивних субстанцій у цих хворих, що дозволяє розробити ефективні методи прогнозування, профілактики та лікування ускладнених форм цирозу печінки.

Висновки.

1. У хворих на цироз печінки спостерігається дисфункція ендотелію, що проявляється порушенням концентрації в сироватці крові вазоактивних речовин, особливо ендотеліну-1, простагланіну, простагландину F₂ α та фактора фон Віллебранда.

2. Комплексна терапія у хворих на цироз печінки із застосуванням препаратів L-аргініну та пробіотиків приводить до покращення лабораторно-інструментальних показників ендотеліальної дисфункції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. — 2004. — № 6 (84). — С. 62—72.
2. Булатова И.А. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С / И.А. Булатова, В.В. Щёколов, А.П. Щёколова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — № 3. — С. 42 — 46.
3. Волосовець О.П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, Т.С. Мороз // Здоровье ребенка. — 2007. — № 2 (5). — С. 33 — 38.
4. Мишалов В.Г. Окклюзионная болезнь периферических артерий: что мы можем сделать для пациента уже сегодня? / В.Г. Мишалов, В.А. Черняк // Практична ангіологія. — 2011. — № 2 (41). — С. 12 — 18.
5. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності / Русин В.І., Авдєєв В.В., Румянцев К.Є., Сірчак Є.С., Мальяр Н.М. — Ужгород: Карпати, 2011. — 360 с.
6. Defective endothelial nitric oxide synthase signaling is mediated by Rho-kinase activation in rats with secondary biliary cirrhosis / G. Anegawa, H. Kawanaka, D. Yoshida [et al.] // Hepatology. — 2008. — Vol. 47, № 3. — P. 966 — 977.
7. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is ineffective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / V. Bai, L. Sun, S. Vang [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 89 (1). — P. 77 — 84.

E.S. SIRCHAK*, O.I. PETRICHKO**, V.I. RUSIN**

*Uzhgorod National University, Faculty of Medicine, *Department of Propaedeutics; **Department of Surgical Diseases, Uzhgorod*

CHANGES OF LABORATORY INDEXES OF DISFUNCTION OF ENDOTHELIUM AT PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND WAYS OF THEIR CORRECTION

The results of complex inspection at 428 patients with liver cirrhosis are presented. Dysfunction of endothelium at patients with liver cirrhosis was set on methodology of D.Celermajer and also by means of determination of vasoactive substances in the serum of blood (endothelin-1, prostaglandins, factor background of Willebrand and others). The positive dynamics of indexes of endothelial disfunction is educed at patients with liver cirrhosis on a background the combined therapy with application of preparations of L- of arginine and probiotics.

Key word: liver cirrhosis, disfunction of endothelium, vasoactive substances

Стаття надійшла до редакції: 16.02.2012 р.