

Дисфункція ендотелію у хворих на цироз печінки з ознаками печінкової енцефалопатії та шляхи її корекції

В.І.Русин, Є.С.Сірчак, М.М.Івачевський, О.І.Петричко

Ужгородський національний університет (ректор — професор М.М.Вегеш)
Ужгород, Україна

Представлені результати комплексного лікування 58 хворих на цироз печінки з ознаками печінкової енцефалопатії із використанням розчину для інфузій Гепасол®Нео. Виявлена виражена позитивна динаміка клінічних проявів печінкової енцефалопатії та лабораторно-інструментальних показників дисфункції ендотелію у хворих на цироз печінки з печінковою енцефалопатією під впливом розчину для інфузій Гепасол®Нео, одним з компонентів якого являється L-аргінін.

Ключові слова: цироз печінки, печінкова енцефалопатія, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

Вступ

За даними статистики, 30% людей на земній кулі страждають на хронічні дифузні захворювання печінки. У відповідності з інформацією, опублікованою ВООЗ, ця цифра складає 2 млрд. людей. Зокрема, в Україні за останні 10 років захворюваність хронічними гепатитами зросла на 76,6%, розповсюдженість за цей період збільшилася в 2,2 рази. Смертність пацієнтів з різною патологією печінки за останні 20 років зросла удвічі. Захворювання печінки є серйозною медико-соціальною проблемою, оскільки 60% хворих із даною патологією складають особи працездатного віку [4].

Декомпенсація хронічних захворювань печінки часто асоціюється з поліорганною дисфункцією, що включає гемодинамічну нестабільність, розвиток ниркової і церебральної дисфункції, які призводять до високого ризику летального наслідку.

Найбільш вагомою ознакою декомпенсації циротичного процесу є портальна гіпертензія (ПГ). Серед ускладнень ПГ найбільш загрозливими для життя є не тільки кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, головним джерелом яких являються варикозно розширені вени стравоходу і шлунка, енцефалопатія, але і розлади циркуляції практично у всіх органах, включаючи легені (гепатопульмональний синдром), шлунок (гастропатія, асоційована з портальною гіпертензією), серце (гепатокардіальний синдром), нирки (гепаторенальний синдром). Важкість її основних клінічних проявів, як правило, визначає прогноз і тактику лі-

кування. У зв'язку з цим патогенез ПГ доцільно розглядати без відриву від природи характерних для неї ускладнень.

На даний час дослідники велику увагу приділяють вивченню стану ендотелію судин. Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій — не просто напівпроникна мембрана, що вистилає внутрішню поверхню судин, а дифузно розсіяний по всіх тканинах активний ендокринний орган, найбільший в організмі (в тілі людини середньої маси міститься близько одного трильйона ендотеліоцитів — 1,8 кг), здатний до безперервної продукції біологічно активних речовин. Одним з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу. Ці речовини відіграють важливу роль в організмі, відповідаючи за регуляцію тонусу судин (секреція вазоактивних медіаторів), підтримуючи їх анатомічну будову (синтез та інгібування чинників проліферації), збереження гемостазу (синтез та інгібування чинників фібринолізу і агрегації тромбоцитів); беруть участь в процесах місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних чинників). Для нормально функціонуючого ендотелію характерне збалансоване утворення судиннозвужуючих і судиннорозширюючих субстанцій [1, 5].

Однак функція ендотелію та його взаємодія із системою гемостазу при хронічних ураженнях печінки вивчені недостатньо, хоча встановлено, що ендотелій посідає друге місце за масою та чисельністю клітин печінки і складає значну частину загального ендотеліально-го пулу організму. Окрім того, печінка значною

мірою впливає на стан ендотелію через обмін L-аргініну, NO, аденозину та ендотелінів, а також синтез, активацію та дезактивацію цитокінів, продуктів перекисного окислення ліпідів, молекул адгезії, факторів про- та антикоагуляції, імунокомплексів [2].

Аргінін — умовно незамінна амінокислота, вперше виділена в 1886 р. E.Schulze і E.Steiger, а структура його встановлена E.Schulze і E.Winterstein у 1897 р. Середній добовий рівень споживання L-аргініну складає 5,4 г. Фізіологічна потреба тканин і органів в аргініні забезпечується його ендogenousним синтезом і/або надходженням з їжею, проте в умовах стресу або хвороби ця амінокислота стає есенціальною. Аргінін являється необхідним попередником синтезу білків і багатьох біологічно важливих молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Проте головна дія аргініну в організмі людини — бути субстратом для синтезу оксиду азоту (NO), чим і пояснюється його важлива роль в регулюванні тону судин у хворих із захворюваннями, що протікають з ураженням судинної стінки [6, 9].

Потрапляючи з їжею, L-аргінін всмоктується в тонкому кишечнику і транспортується в печінку, де основна його кількість утилізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для продукції NO. Основним постачальником ендogenousного аргініну є обмін білка в організмі [7]. У зв'язку з цим, у хворих з хронічними дифузними ураженнями печінки значною мірою страждає нормальний механізм трансформування L-аргініну, проявом якого є порушення вироблення NO, що може розглядатись як один з патогенетичних моментів у формуванні ПГ, так як відомо, що окис азоту являється важливим судиннорозширюючим фактором в організмі людини.

Враховуючи вище наведені властивості ендотелію та можливі фактори його регуляції, перспективним напрямком в лікуванні ендотеліальної дисфункції у хворих із судинною патологією, а саме з ПГ при цирозі печінки (ЦП), можуть виступати препарати на основі L-аргініну. Саме таким лікарським засобом являється Гепасол®Нео, до складу якого входять 8 незамінних, 2 умовно замінні та 5 замінних амінокислот: валін, ізолейцин, L-лейцин, L-лізін, L-метіонін, L-треонін, L-аланін, L-аргінін, гліцин, L-гістидин, L-пролін, L-серин, L-цистеїн, L-фенілаланін, L-триптофан.

Мета дослідження — оцінити ступінь дисфункції ендотелію у хворих на цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії та її ди-

наміку під впливом препарату із амінокислот Гепасол®Нео.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням в гастроентерологічному та хірургічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А.Новака знаходились на лікуванні 58 хворих на ЦП із субклінічними та клінічними проявами печінкової енцефалопатії (ПЕ).

Серед пацієнтів чоловіків було 31 (53%) віком $54,3 \pm 4,2$ року, жінок було 27 (47%) віком $46,5 \pm 7,3$ року. Контрольну групу склали 20 фактично здорових осіб віком від 19 до 56 років, середній вік яких складав $38,2 \pm 1,8$ року. Серед них чоловіків було 11 (55%), жінок — 9 (45%).

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). Ультразвукову оцінку стану органів та судин гепатобіліарної системи проводили на апараті HDI-1500 (США) з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 мГц і 5-10 мГц.

Порушення функції центральної нервової системи (ЦНС) визначали у хворих на ЦП, які були в свідомості та орієнтовані, за допомогою психометричного тестування, а саме: тесту зв'язку чисел, символно-цифрового тесту, шкали самооцінки (Ч. Д.Спілберга та Ю.Л.Ханіна), тесту копіювання ліній (лабіринт) та методики «числовий квадрат».

Ендотеліальну дисфункцію (ЕД) вивчали за методом, запропонованим D.Celermajer, визначаючи ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД) плечової артерії за допомогою ультразвукового дуплексного сканування плечової артерії на апараті HDI-1500 (США), з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 мГц і 5-10 мГц. Дослідження проводили в режимі двомірного сканування з синхронним записом ЕКГ; діаметр артерії вимірювали у фазу діастолі у В-режимі, в доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією. Стимулом ендотелій-залежної вазодилатації була реактивна гіперемія, що створюється манжетою, накладеною на ділянку дистальніше проведеного дослідження. Діаметр плечової артерії вимірювали у стані спокою (через 10-15 хв. відпочинку). У манжеті створювали тиск 200-300 мм рт.ст. на 5 хв., після чого тиск усували, діаметр і швидкість кровотоку вимірювали відразу після

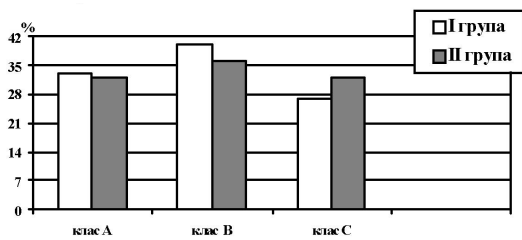


Рис. 1. Розподіл хворих на цироз печінки за класами тяжкості за Child-Pugh.

зняття манжети протягом 5 хв. з інтервалом в 30 с. Збільшення діаметра плечової артерії через 60-90 с на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію.

Після відновлення діаметру артерії через 15 хв. хворий приймав 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. У даній методиці нітрогліцерин використовували як ендотелій-незалежний (ЕНВД) стимул, що викликає релаксацію периферичних судин. Вимірювання повторювали через 2 і 5 хв. після прийому нітрогліцерину. Реакцію на посилення кровотоку розраховували як різницю діаметру на тлі реактивної гіперемії і початкового, реакцію на нітрогліцерин — як різницю діаметру на 2 хв. після прийому нітрогліцерину і початкового. Нормальною реакцією плечової артерії умовно прийнято рахувати її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше від початкового діаметру. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикція вважається патологічною реакцією. Дисфункція ендотелію (ДЕ) верифікувалась при розширенні судини на реактивну гіперемію достовірно менше ніж на прийом нітратів [8].

Також всім хворим визначали фактор фон Віллебранда (FvW) як одного із лабораторних маркерів ЕД за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 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, дезінтоксикацій-

ної та вітамінотерапії, β -адреноблокаторів та лактулози.

Хворі були розділені на 2 групи. В I групу увійшло 30 хворих, які окрім основної терапії в комплексі лікування отримували Гепасол®Нео фірми Немофарм (по 500 мл 8% розчину внутрішньовенно крапельно із швидкістю інфузії 1-1,25 мл/кг/год.) протягом 14 днів. Хворі II групи (28 пацієнтів) не отримували Гепасол®Нео.

Результати дослідження та їх обговорення

Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП розподілили за класами важкості за Child-Pugh, враховуючи рівень білірубіну, альбуміну, протромбінового індексу та наявність або відсутність асцитів і ПЕ [3].

У клас А увійшло 10 (33%) хворих I та 9 (32%) хворих II групи (стадія компенсації); у клас В — 12 (40%) хворих I та 10 (36%) хворих II групи (стадія субкомпенсації), у клас С — 8 (27%) хворих I та 9 (32%) хворих II групи (стадія декомпенсації). Результати представлені на рис. 1.

Після узагальнення результатів проведених психометричних тестів у всіх хворих на ЦП до лікування виявили субклінічні та клінічні прояви ПЕ. В табл. 1 відображені результати розподілу клінічних проявів ПЕ у хворих на ЦП в залежності від важкості ЦП за класами Child-Pugh.

Латентну ПЕ виявили у 9 (30-32%) хворих I та II груп. ПЕ I ступеня спостерігали у 14 (47%) хворих I та у 13 (47%) хворих II групи, а ПЕ II ступеня — у 7 (23%) пацієнтів I та у 6 (21%) хворих II групи.

Після проведення проби D.Celermajer з реактивною гіперемією, у всіх обстежених хворих на ЦП із проявами ПЕ до лікування спостерігали ЕД, що проявлялось зниженням показників як ЕЗВД, так і ЕНВД плечової артерії. Ендотеліальна дисфункція підтверджувалась із при дослідженні рівня FvW у хворих на ЦП з проявами ПЕ. Результати представлені в табл. 2.

При аналізі отриманих результатів як у хворих I, так і II групи на ЦП виявили залежність між показниками ДЕ та ступенем печінкової

Таблиця 1

Розподіл хворих на цироз печінки в залежності від клінічних проявів печінкової енцефалопатії до проведеного лікування

Розподіл хворих на ЦП за класами тяжкості за Child-Pugh		Клінічні прояви ПЕ		
		Латентна форма (n=18)	I ступінь (n=27)	II ступінь (n=13)
Клас А (n=19)	I група (n=10)	6	4	-
	II група (n=9)	6	3	-
Клас В (n=22)	I група (n=12)	3	7	2
	II група (n=10)	3	6	1
Клас С (n=17)	I група (n=8)	-	3	5
	II група (n=9)	-	4	5

Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії до проведеного лікування

Прояви ПЕ у хворих на ЦП		Показники ЕД у хворих на ЦП		
		ЕЗВД, %	ЕНВД, %	FvW, %
Латентна ПЕ (n=18)	I група (n=9)	8,8±2,3	19,1±1,8	202±74
	II група (n=9)	9,2±3,4	19,3±2,6	198±82
ПЕ I ступеня (n=27)	I група (n=14)	6,9±1,8	15,2±2,5	215±45
	II група (n=13)	6,7±2,2	14,9±3,7	218±56
ПЕ II ступеня (n=13)	I група (n=7)	5,8±2,1	12,4±2,3	229±62
	II група (n=6)	6,0±2,4	12,6±3,2	227±45

енцефалопатії, що встановили за результатами психометричного тестування. Характеризуючи зміну показників ЕД при прогресуванні порушень функції центральної нервової системи (ЦНС), встановили наявність стадійних змін: показники ЕЗВД та ЕНВД у хворих на ЦП з латентною ПЕ були нижчі ніж у хворих з клінічно вираженими ознаками ПЕ. ЕЗВД у хворих I групи складала 8,8±2,3%, у хворих II групи — 9,2±3,4% (при 14,3±2,3% у контрольній групі); ЕНВД у хворих I групи становила 19,1±1,8%, у хворих II групи — 19,3±2,6 (при 25,4±5,4% у контрольній групі); FvW у хворих I групи був підвищений до 202±74%, у хворих II групи — до 198±82% (при 98±14,5% у контрольній групі). Найнижчі показники ЕЗВД, ЕНВД та найвищі рівні FvW зареєстрували у хворих на ЦП з ПЕ II ступеня обох груп (табл. 2).

Під впливом комплексної терапії із застосуванням розчину Гепасол®Нео у хворих на ЦП із проявами ПЕ (I група) виявили достовірну позитивну динаміку показників ендотеліальної дисфункції у порівнянні із хворими II групи, що проявлялось підвищенням показників ЕЗВД, ЕНВД та зниженням рівнів FvW. Результати представлені у табл. 3.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням розчину Гепасол®Нео у хворих на ЦП із проявами ПЕ (I група) спостерігали достовірну позитивну динаміку показників дисфункції ендотелію. Рівень ЕЗВД у хворих I групи з латентною ПЕ підвищився з 8,8±2,3% до

10,1±1,8%, з ПЕ I ступеня — з 6,9±1,8% підвищився до 8,4±3,2%, з ПЕ II ступеня — з 5,8±2,1% підвищився до 6,2±3,8%. Ідентична тенденція виявлена і при характеристиці показників ЕНВД у хворих на ЦП I групи: при латентній ПЕ показник підвищився на 1,7±3,1%, при ПЕ I ступеня — на 2,8±2,1%, а при ПЕ II ступеня — на 3,2±3,5%. Паралельно з цим спостерігали достовірне зниження рівня FvW у всіх хворих I групи, які в комплексній терапії отримали Гепасол®Нео, до складу якого входить L-аргінін. В II групі хворих на ЦП із проявами ПЕ визначали тільки незначні позитивні зміни показників ЕД.

Отже у хворих на цироз печінки з ознаками печінкової енцефалопатії має місце дисфункція ендотелію. Клінічні прояви ПЕ мають пряму залежність від ступеня вираженості порушення функції ендотелію судин. Застосування препарату Гепасол®Нео, що містить 10,72 г/1000 мл L-аргініну, позитивно впливає на динаміку показників ЕД.

Клінічно покращення стану пацієнтів на ЦП спостерігали вже у перші дні комплексної терапії із застосуванням розчину Гепасол®Нео, що підтвердилось і при виконанні психометричного тестування. Ознаки ПЕ під кінець лікування були відсутні у 6 (20%) хворих I та у 3 (11%) хворих II групи; латентну ПЕ виявили у 16 (53%) хворих I та у 9 (32%) хворих II групи на ЦП; ПЕ I ступеня — у 8 (27%) хворих I та у 15 (53%) хворих II групи. ПЕ II ступеня після лікування була наявна тільки у 1 (4%) хворого II групи.

Таблиця 3

Динаміка показників ЕД у хворих на ЦП з проявами ПЕ після проведеного комплексного лікування із використанням розчину для інфузій Гепасол®Нео

Прояви ПЕ у хворих на ЦП		Показники ЕД у хворих на ЦП		
		ЕЗВД, %	ЕНВД, %	FvW, %
Латентна ПЕ (n=18)	I група (n=9)	10,1±1,8*	20,8±3,4*	191±53*
	II група (n=9)	9,7±2,3	19,6±1,5	195±44
ПЕ I ступеня (n=27)	I група (n=14)	8,4±3,2*	18,3±1,1*	207±66*
	II група (n=13)	7,0±3,1	15,8±2,6	212±60
ПЕ II ступеня (n=13)	I група (n=7)	7,1±1,5*	15,0±4,3*	211±38*
	II група (n=6)	6,2±3,8	13,0±1,9	220±53

Примітка: * — виявлена достовірна різниця між показниками у хворих на цироз печінки до лікування та після лікування ($p < 0,05$).

Введення в організм при застосуванні розчину Гепасол®Нео L-ізолейцину, L-лейцину і L-валіну — незамінних амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом — не тільки сприяє усуненню енергетичного і пластичного дефіциту в периферичних тканинах, але і знижує надходження ароматичних амінокислот в ЦНС, зменшуючи клінічні прояви печінкової енцефалопатії.

Крім цього, ефект препарату Гепасол®Нео заснований на введенні в організм важливих продуктів метаболізму, що беруть участь в циклі трикарбонних кислот, в синтезі сечовини і інших біохімічних процесах, і перш за все на впливі L-аргініну на метаболічні процеси. L-аргінін сприяє перетворенню аміаку в сечовину, зв'язуванню токсичних іонів амонія, що утворюються при катаболізмі білків в печінці. Поряд з цим, посилення продукції і вивільнення NO, викликане L-аргініном, сприяє покращенню показників ендотеліальної дисфункції у пацієнтів на цироз пе-

чінки з проявами печінкової енцефалопатії. Дана особливість має велике значення у призначенні препаратів на основі L-аргініну (Гепасол®Нео) на ранніх стадіях захворювань, в патогенезі яких лежить дисфункція ендотелію для профілактики виникнення ускладнених форм цих патологій.

Висновки

1. У хворих на цироз печінки з ознаками печінкової енцефалопатії спостерігається дисфункція ендотелію. Виявлена пряма залежність між погіршенням показників ендотеліальної дисфункції та вираженістю клінічних проявів енцефалопатії.

2. Гепасол®Нео у хворих на цироз печінки покращує показники ендотеліальної дисфункції та усуває клінічні прояви печінкової енцефалопатії.

Подальше вивчення ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки з ознаками печінкової енцефалопатії та обґрунтування оптимальних методів її корекції.

Література

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. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И.Головченко, М.А.Трещинская // Consilium medicum Ukraine. — 2008. — №11. — С. 38-40.
3. Декомпенсований цироз печінки / В.І.Русин, В.О.Сипликий, А.В.Русин [та ін.]. — Ужгород. — 2006. — 229 с.
4. Звягинцева Т.Д. Хронические диффузные заболевания печени: патогенетические подходы к лечению / Т.Д.Звягинцева, С.В.Глушенко // Здоров'я України. — 2010. — №1. — С. 46-47.
5. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.Н.Ельский, Н.Т.Ватутин, Н.В.Калинкина, А.М.Салахова // Журнал АМН України. — 2008. — №14 (1). — С. 51-62.
6. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine / R.H.Böger // J.Nutr. — 2007. — Vol. 137. — №6 (Suppl. 2). — P. 1650-1655.
7. Bryan N.S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N.S.Bryan, K.Bian, F.Murad // Frontiers in Bioscience. — 2009. — №14. — P. 1-18.
8. Celermajer D.S. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction / D.S.Ceermajer, K.E.Sorensen, C.Bull, J.Robinson, J.E.Deanfield // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — №24 (6). — P. 1468-1474.
9. Schulze F. L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides / F.Schulze, S.Glos, D.Petruschka [et al.] // Nutr. Res. — 2009. — №29 (5). — P. 291-297.

В.И.Русин, Е.С.Сирчак, М.М.Ивачевский, О.И.Петричко. Дисфункция эндотелия у больных с циррозом печени с признаками печеночной энцефалопатии и пути ее коррекции. Ужгород, Украина.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин.

Представлены результаты комплексного лечения 58 больных с циррозом печени и признаками печеночной энцефалопатии с использованием раствора для инфузий Гепасол®Нео. Выявлена выраженная положительная динамика клинических проявлений печеночной энцефалопатии и лабораторно-инструментальных показателей дисфункции эндотелия у больных с циррозом печени и печеночной энцефалопатией под влиянием инфузий Гепасол®Нео, одним из компонентов которого является L-аргинин.

V.I.Rusin, E.S.Sirchak, M.M.Ivachevskij, O.I.Petrichko. Dysfunction of endothelium at patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy and ways of its correction. Uzhgorod, Ukraine.

Key words: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, endothelium dysfunction, L-arginin.

In the article the results of complex treatment of 58 patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy with use of Gepasol®Neo are presented. It was found the expressed positive dynamics of clinical displays of hepatic encephalopathy and laboratory-instrumental indices of endothelium dysfunction at patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy under act of Gepasol®Neo, to one of components of which there is L-arginin.

Надійшла до редакції 12.12.2010 р.