

Джуманова Р.Г., Джумабаев М.Н., Калиев Р.Р.

**БООРДУН ӨНӨКӨТ ООРУСУ ЖАНА ЦИРРОЗУ МЕНЕН ЖАБЫРКАГАН
ООРУЛУУЛАРДАГЫ ЭНДОТЕЛИЙДИН ФУНКЦИЯСЫНЫН ӨЗГӨРҮЛҮШҮ**

Джуманова Р.Г., Джумабаев М.Н., Калиев Р.Р.

**О ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И
ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

R.G. Djumanova, M.N. Djumabaev, R.R. Kaliev

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND
LIVER CIRRHOSIS**

УДК: 616.36-002.2:616.36-004:616.149-008.341.1

Макалада боордун өнөкөт оорусу жана циррозу менен жабыркаган оорулуларда эндотелийдин функциясынын өзгөрүлүшү байкалган: окклюзиядан кийин жана эндотелий менен байланышы жок кан тамырдын кенейишинин фазасында. Ушул эле учурда ийин артериясынын диаметринин өсүшү гиперемиялык пробада 10% түзгөн жана нитроглицерин пробасында 20%ке жеткен эмес.

Негизги сөздөр: өнөкөт гепатит, боордун циррозу, эндотелийдин дисфункциясы.

В статье у больных хроническим гепатитом и циррозом печени выявлена нарушенная функция эндотелия после окклюзии и в фазе эндотелий независимой вазодилатации. При этом прирост диаметра плечевой артерии составил в гиперемической пробе менее 10%, в пробе с нитроглицерином менее 20%.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, дисфункция эндотелия.

Disturbed function of endothelium after occlusion and in phase of endothelium independent vasodilation is revealed in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. Thus the increase in diameter of brachial artery has made less than 10 % in hyperemia test, in test with Nitroglycerine Less than 20 % in test with Nitroglycerine.

Key words: chronic hepatitis, cirrhosis, endothelial dysfunction.

В последние годы наблюдается неуклонный рост хронических заболеваний печени (ХЗП) [1]. Так, согласно данным, представленным современными статистическими исследованиями, ежегодно болезнями печени заболевают не менее одного миллиона жителей земного шара, хотя фактический уровень заболеваемости, по всей вероятности значительно выше [2,3]. Скрытое течение гепатитов и цирроза печени (ЦП) на начальных этапах развития заболевания служит причиной поздней диагностики, что часто приводит к формированию необратимой перестройки структуры печени [4,5,6]. Поэтому дальнейшее увеличение числа больных с поздними проявлениями хронических гепатитов (ХГ) является неизбежным, если не будут разработаны широко доступные методы диагностики на ранней стадии заболевания [7]. В связи с этим, более глубокое изучение механизмов патогенеза, а также своевременная диагностика и рациональная терапия ХГ – важнейшее условие увеличения продолжительности жизни боль-

ных, снижения количества осложнений, профилактики прогрессирования в ЦП и формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [8]. В патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХВГ) и прогрессировании их в ЦП, помимо прямого цитопатического действия вируса с включением иммуноопосредованных механизмов, большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов и дисфункцией эндотелия (ДЭ) [8,9,10]. В настоящее время эндотелий рассматривается как важный регулятор многих физиологических процессов в печени, который может отображать выраженность воспалительного процесса при ХГ [11]. Повреждение эндотелиальных клеток синусоида приводит к активации печеночных мононуклеаров, увеличению продукции цитокинов, свободных радикалов и коллагена, кроме того нарастает продукция провоспалительных и профибротических факторов, которые способствуют увеличению печеночно-сосудистого сопротивления, кровенаполнению печени, развитию ишемии и некрозу гепатоцитов. Следовательно, ДЭ при ХГ имеет клиническое значение, так как поддерживает очаг воспаления в печени и способствует развитию фиброза, являясь одним из возможных причин прогрессирования процесса [12]. При этом степень повреждения эндотелия, возможно, оказывает влияние на течение и прогноз данного процесса [13,14,15]. Таким образом, есть все основания полагать, что для повышения эффективности лечения больных с ХЗП терапевтические мероприятия должны быть направлены, в том числе и на устранение ДЭ [15]. Воспаление – системный процесс, при ХГ сенсibilизированные клетки крови, поступая в системный кровоток, вызывают ДЭ периферических сосудов, в том числе плечевой артерии (ПА). В то же время показано, что по результатам изучения ПА можно судить обо всем артериальном русле, включая печеночное [16]. В настоящее время наиболее широко используемым методом оценки вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) является изучение с помощью ультразвука высокого разрешения поток – зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией по Celestajer D.S. [17]. В основе данной пробы лежит механизм расширения диаметра

артерии в ответ на увеличение скорости тока крови, что приводит к увеличению напряжения сдвига, воздействующего на эндотелий [18]. Этот метод привлекает все большее внимание исследователей возможностью более широкого его применения в лечебно - профилактических учреждениях, простотой проведения, неинвазивностью, информативностью, отсутствием лучевой нагрузки [17,19].

Обращает на себя внимание малоизученность основных характеристик сосудодвигательной функции эндотелия при ХГ [20]. До настоящего времени отсутствует оптимальная методология изучения различных аспектов ДЭ, включая диагностические критерии, не разработана стандартизация проведения исследований [21]. В связи с чем, проведение дальнейших исследований по разработке критериев оценки ВФЭ у больных с ХГ представляет несомненный интерес. Кроме того, все еще отмечается противоречивость в трактовке результатов исследования [9,22,12]. Несмотря на наличие работ, которые посвящены ДЭ при ХЗП остаются не до конца ясными особенности сдвига сосудодвигательной функции эндотелия [23]. ДЭ, несомненно, играет очень важную роль в патогенезе ХЗП и в развитии ПГ, что требует раннего ее выявления [8,22,24].

ЦЕЛЬ – изучить наличие дисфункции эндотелия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Обследованы две, сопоставимые по полу и возрасту, группы больных с ХЗП: 1-ю группу составили 40 больных с ХГ, вторую – 40 больных с ЦП. Средний возраст составил 40±4 лет. Диагноз ХЗП устанавливался на

основании жалоб, анамнеза, физикальных данных, общелабораторных, биохимических и вирусологических исследований, а также результатов УЗИ печени и селезенки, фиброгастроуденоскопии, непрямой эластометрии (Фиброскан). Оценка ультразвуковых свойств печени и селезенки (контуры, структура, размеры) проводилась на основе комплексного ультразвукового исследования, которое выполнялось на ультразвуковом аппарате "Медисан" с импульсной доплерографией и цветовым доплеровским картированием сосудов брюшной полости. Оценку ВФЭ проводили при помощи ультразвука высокого разрешения ПЗВД ПА при пробе с реактивной гиперемией по Celermajer D.S. (1992). Анализ ВФЭ включал измерение диаметра (D) ПА, толщины (Т) интимы ПА, систолической (V1), диастолической (V2) и объемной (Acc) скоростей кровотока в ПА, индекса резистентности (RI). После восстановления ПЗВД проведена проба с нитроглицерином 5 мг (НТГ) сублингвально, что вызывает поток независимую вазодилатацию ПА (ПНВД). О сохранной функции эндотелия свидетельствовало увеличение диаметра ПА при окклюзионной пробе более 10%, а при дисфункции эндотелия – менее 10%. Норма эндотелий независимой вазодилатации - более 20% [17,25]. Полученный материал подвергался статистической обработке с использованием программы «Statistic 8». Данные представлены в виде среднего арифметического значения М и ошибки среднего значения m.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели сосудодвигательной функции эндотелия у здоровых лиц представлены в табл.1

Табл.1

Состояние эндотелия после окклюзии и в пробе с НТГ (M±m) у лиц контрольной группы (n=20)

Показатели	Исходно	Сразу после снятие манжеты	Через 1 мин. после снятие манжеты	в пробе с НТГ
Диаметр ПА (мм)	0,343±0,03	0,392±0,031***	0,402±0,033***	0,440±0,037***
Толщина ПА (мм)	0,02±0,00	0,02±0,00	0,02±0,00	0,02±0,00
RI ПА	0,925±0,01	0,905±0,03*	0,904±0,033**	0,917±0,023
V1 (см/с)	43,985±6,578	41,896±6,284	45,585±6,341	47,955±7,269
V2 (см/с)	3,048±0,431	3,930±1,080**	4,123±1,684**	4,561±1,500**
Vvol (мл/мин)	51,900±8,771	47,775±5,800	48,000±6,672	56,200±8,691

***p<0,00001, **p<0,001, *p<0,05 по сравнению с исходной;

Как следует из данных, представленных в табл.1, величина среднего D ПА в покое составила 0,343±0,03 мм. После окклюзии отмечался статистически достоверный рост (P<0,00001) данного параметра до 0,392±0,031мм, т.е. на фоне реактивной гиперемии плечевая артерия увеличивалась на 14,8%. В период восстановления реактивной гиперемии показатель D ПА составил 0,402±0,033 мм (P<0,000001) (рост на 17,2%), а в пробе с НТГ 0,440±0,037 мм (P<0,000001), что свидетельствует об увеличении диаметра сосуда на 28%. По данным литературы, полученные нами показатели прироста

на реактивную гиперемию и в пробе с НТГ считаются нормальной реакцией артерий [17,25]. На всех этапах проведения гиперемической пробы мы отмечали статистически достоверное снижение RI ПА, что может свидетельствовать о сбалансированном состоянии между суживающим просветом силой тонического состояния сосуда и растягивающей изнутри величиной тока крови. Одновременно доплерометрические исследования показали, что V2 в а. brachialis до пробы находится в пределах 3,048±0,431 см/с, а сразу после окклюзии регистрируется статистически достоверный рост V2 до

3,930±1,080 см/с (P<0,01). Далее, через минуту после прекращения окклюзии показания V2 достигли 4,123±1,684 см/с (P<0,01), а в пробе с НТГ V2 вырос до 4,561±1,500 см/с (P<0,0001). Полученные результаты прироста величины показателя V2 могут указы-

вать на положительный сосудистый эффект в ответ на функциональные пробы у практически здоровых лиц.

В табл.2 приведены данные оценки вазомоторной функции эндотелия у больных ХГ.

Табл.2

Состояние эндотелия после окклюзии и в пробе с НТГ (M±m) у больных с ХГ (n=40)

Показатели	Исходно	Сразу после снятие манжеты	Через 1 мин. после снятие манжеты	в пробе с НТГ
Диаметр ПА (мм)	0,4077±0,060	0,423±0,069	0,4262±0,066	0,479±0,064***
Толщина ПА (мм)	0,02±0,005	0,02±0,004	0,021±0,005	0,021±0,005
RI ПА	0,893±0,07	0,883±0,08	0,896±0,079	0,919±0,067
V1 (см/с)	70,072±31,534	69,665±34,320	63,355±30,694	62,387±39,115
V2 (см/с)	9,302±13,228	8,526±7,052	7,883±8,486	6,694±6,087
Vvol (мл/мин)	63,510±30,249	61,963±32,136	57,449±29,959	57,571±36,818

***p<0,00001, **p<0,001, *p<0,05 по сравнению с исходной;

Как следует из данных табл.2, после окклюзии и в периоде восстановления реактивной гиперемии не отмечалось статистически достоверного прироста D ПА (рост всего на 3,2%). Так, при минимальной степени активности (n=20) рост D ПА составил 3%, при умеренной (n=10) 0% и высокой (n=10) 5%. Это может указывать на то, что у больных с ХГ развивается выраженная патологическая вазоконстрикция ПА, т.е. формируется состояние, определяемое как ДЭ. В фазе эндотелийнезависимой вазодилата-

ции (ЭНЗВД) увеличение D ПА у этой категории больных составило 17% (P<0,000001), тогда как в норме при ЭНЗВД рост D ПА должен быть не менее 20%. Полученные нами данные реакция а. brachialis на пробу с реактивной гиперемией и с НТГ могут расцениваться как проявление эндотелиальной дисфункции у больных с ХГ.

В нашей работе также были оценены поток зависимая и поток независимая вазодилатации у пациентов с ЦП (табл.3).

Табл.3

Состояние эндотелия после окклюзии и в пробе с НТГ (M±m) у больных с ЦП (n=40)

Показатели	Исходно	Сразу после снятие манжеты	Через 1 мин. после снятие манжеты	в пробе с НТГ
Диаметр ПА (мм)	0,402±0,062	0,434±0,067*	0,438±0,067*	0,480±0,065***
Толщина ПА (мм)	0,02±0,003	0,02±0,003	0,02±0,003	0,019±0,002
RI ПА	0,899±0,073	0,891±0,076	0,894±0,073	0,900±0,086
V1 (см/с)	86,737±44,664	84,118±46,071	74,527±38,896	97,005±135,00
V2 (см/с)	10,573±9,469	14,914±25,794	10,750±9,834	15,026±24,851
Vvol (мл/мин)	75,943±40,325	73,259±40,643	66,336±33,879	80,006±109,463

***p<0,00001, **p<0,001, *p<0,05 по сравнению с исходной;

Так, показатель D ПА в фазе эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных ЦП увеличился от исходной на 7,9% (P<0,05), а в фазе восстановления реактивной гиперемии - на 8,9% (в норме рост D ПА в фазе ЭЗВД должен составлять не менее 10%). При оценке ЭНЗВД с НТГ рост D сосуда а. brachialis составил 19% (P<0,000001). Полученные показатели прироста диаметров ПА у этой категории больных, вероятнее всего, обусловлены нарушением детоксикационной функции печени и, соответственно, накоплением продуктов воспаления и их вазодилатирующим влиянием на системный кровоток. В то же

время наши данные могут указывать на недостаточную вазодилатацию в ответ на пробы с гиперемией и с НТГ у больных ЦП, несмотря на нарастающую токсемию у пациентов ЦП.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у больных хроническим гепатитом и циррозом печени имеются нарушения вазомоторной функции эндотелия. Так как, дисфункция эндотелия является самой ранней стадией хронического воспалительного процесса, то выявление ее позволяет предупредить развитие ряда осложнений, таких как портальная гипертензия,

дальнейшее прогрессирование фиброза и цирроз печени. В этой связи, исследование вазомоторной функции эндотелия может явиться доступным и простым методом в качестве предиктора развития фиброза печени.

Литература

1. Степанова Н.С., Титова О.В. Особенности портального кровотока у больных хроническим гепатитом // Вестник Смоленской медицинской академии. 2004; 1:83-86.
2. Тухбатуллин М.Г., Джорджия Р.К., Баширова Д.К., Раимова Р.Ф. Комплексная эхография и прогнозирование течения портальной гипертензии // Эхография 2001; 1: 14-20.
3. Заднепровская В.В. Отдельные ультразвуковые критерии в оценке венозного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени // Ультразвуковая и функциональная диагностика 2008;3:108-109.
4. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. // Вирусные гепатиты-М.: Фолиант. 2006-192С.
5. Kishimoto R., Chen M., Ogawa H., Wakabayashi M.H., Kogutt M.S. Esophageal varices: evaluation with transabdominal us // Radiology 1998; 206: 647 - 650.
6. Bolondi L., Li Bassi S., Gaiani S., Zironi G., Santi V. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic vein // Radiology 1991; 178: 513-516.
7. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2005;1:2-25.
8. Щекотова А.П., Головский Б.В., Булатова И.А. Роль вазоактивных цитокинов в патогенезе хронических гепатитов // Материалы научной сессии «Терапия и кардиология» Пермь 2006; стр.44-45.
9. Helmy A. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide // A. Helmy, D.E. Newby, R. Jalan. Gut. 2003;52:410-415.
10. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. Санкт-Петербург. ТЕЗА: 1996. 306С.
11. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно - кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005;4:6-12.
12. Бурдули Н.М., Крифариды А.С. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функцию эндотелия сосудов у больных хроническими вирусными гепатитами // Клини. Медицина. 2009;1:49-52.
13. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно - кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005;4:6-12.
14. Vascular permeability factor (vascular endothelial factor a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy) // H.F. Dvorak. J. Clin. Med. 2002;20:4368-4380.
15. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Санкт - Петербург. 2003.184С.
16. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Научный симпозиум в рамках III Международного хирургического конгресса. 2008.
17. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992;340:1111-1115.
18. Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Хаютин В.М. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелии // Физиол. журнал имени И.М. Сеченова. 1992;6:70-78.
19. Panza J.A., Quyyumi A., Callaban T. et al. Effect of antihypertensive treatment on endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // J Am. Col. Cardiol. 1993;21:1145-1151.
20. Dinarello C. Interleukin-1 // Adv. Pharmacol. 1994;25:21-51.
21. Deanfield J, Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and desfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vřascular beds:A statemnt dy the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // J Hypertens. 2005;23(1):7-17.
22. Булатова И.А., Щекотов В.В., Щекотова А.П. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2009;3:42-45.
23. Сливка Н.О., Казанцева Т.В., Буймистр Н.И. Функциональное состояние эндотелия у больных с портальной гипертензией // Клиническая экспериментальная патология. 2009;1(8):84-87.
24. Виноградов Н.А. Изменение синтеза оксида азота, содержания адренокортикотропного гормона и кортизола в крови при вирусном гепатите В // Клини. Медицина. 2001;11:47-51.
25. Воробьев С.В., Мишина Е.В. Сосудодвигательная функция эндотелия при сахарном диабете и артериальной гипертензии // Бюллетень СО РАМН. 2005; 3(117):126-130.

Рецензент: к.м.н., доцент Мирбакиева Д.М.