

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕНЬ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЗРОСТАННЯ РІВНЯ ФАКТОРА ВІЛЛЕБРАНДА У ВИНИКНЕННІ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Буковинський державний медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕНЬ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЗРОСТАННЯ РІВНЯ ФАКТОРА ВІЛЛЕБРАНДА У ВИНИКНЕННІ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ – Досліджували морфо-функціональні властивості еритроцитів, рівень фактора Віллебранда у плазмі крові 46 хворих на цироз печінки (ЦП) з різним ступенем ураження СОШ та у 8 практично здорових осіб. Встановили, що суттєвим патогенетичним фактором виникнення портальної гіпертензивної гастропатії у хворих на ЦП є зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів. Прогресування даних порушень, а також зростання рівня фактора Віллебранда, сприяють виникненню ерозивно-виразкових уражень шлунка у хворих на ЦП. Негативні зміни портального кровотоку, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та пошкодження ендотелію є взаємопов'язаними процесами, які мають значення у виникненні мікроциркуляторних порушень та відіграють патогенетичну роль у розвитку уражень СОШ у хворих на ЦП.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ И ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ – Исследовали морфо-функциональные свойства эритроцитов, уровень фактора Виллебранда в плазме крови, индекс обструкции у 46 больных циррозом печени с разной степенью поражения слизистой оболочки желудка и у 8 практически здоровых лиц. Обнаружили, что определенную роль в возникновении портальной гипертензивной гастропатии играют нарушения реологических свойств

эритроцитов. Дальнейшее прогрессирование данных нарушений, а также повышение уровня фактора Виллебранда, имеют большое значение в возникновении эрозивно-язвенных поражений желудка у больных циррозом печени. Нарушения сопротивляемости портальному кровотоку, реологических свойств эритроцитов и повышение уровня фактора Виллебранда в плазме крови являются взаимосвязанными процессами и играют определенную роль в возникновении поражений слизистой желудка у больных циррозом печени.

PATOGENETIC ROLE OF REOLOGICAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES AND INCREASING LEVEL OF VON WILLEBRAND FACTOR IN THE APPEARANCE OF DEFEAT OF GASTRIC MUCOSA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS – Reological properties of erythrocytes, Von Willebrand factor level and portal bloodstream were examined in 46 patients with liver cirrhosis and 8 apparently healthy persons. It was find out that the aggravation of reologycal characteristics of erythrocytes play the role in the development of portal hypertensive gastropathy. The progress of such aggravation and increasing Von Willebrand factor level lead to development of erosive-ulcerative lessions of gastric mucosa. The abnormalities of portal resistance, morphofunctional properties of erythrocytes, Von Willebrand factor level are interrrelated data which play the role in appearance of defeat of the gastric mucosa in patients with liver cirrhosis.

Ключові слова: цироз печінки, портальна гіпертензивна гастропатія, ерозивно-виразкові ураження шлунка, морфо-функціональні властивості еритроцитів, фактор Віллебранда, індекс обструкції.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензивная гастропатия, эрозивно-язвенные поражения желудка, морфо-функциональные свойства эритроцитов, фактор Виллебранда, индекс обструкции.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertensive gastropathy, erosive-ulcerative lesions of gastric mucosa, morphofunctional properties of erythrocytes, Von Willebrand factor, congestive index.

ВСТУП Морфологічна перебудова печінки та каскад гемодинамічних порушень, що виникають при ЦП, призводять до виникнення одного з провідних синдромів даного захворювання – портальної гіпертензії (ПГ) [4]. Співіснування патологічних змін шлунка і ПГ відомо давно, тоді як судинна природа цих уражень встановлена порівняно нещодавно. Ураження шлунка, локалізоване переважно у дні та тілі шлунка, в основі якого лежать зміни слизової оболонки та підслизового шару судинної природи, становлять поняття портальної гіпертензивної гастропатії (ПГГ). Частота виявлення ПГГ у хворих на ЦП становить 50-80 % [6]. Порушення мікроциркуляції у слизовій оболонці шлунка (СОШ), зниження її резистентності сприяють виникненню ерозивно-виразкових уражень шлунка (ЕВУШ) у хворих на ЦП: частота розвитку виразкових уражень гастроудоденальної зони становить 5,5-24%, ерозування – понад 30 % [2,5].

Ураженням СОШ за наявності ЦП приділяється мало уваги, оскільки вони відрізняються малосимптомністю, клінічна картина часто нагадує прояви функціональної диспепсії, на перший план виступають ознаки основного захворювання. Поряд з цим, ПГГ та ЕВУШ – це друге за значенням джерело кровотечі після варикозно розширених вен стравоходу у хворих на ЦП [1,9]. Летальність при гострій кровотечі у хворих на ЦП з ПГГ становить 12,5 %, а за наявності виразкового ураження СОШ – понад 75 % [1, 2].

Водночас ураження СОШ, які виникають внаслідок ЦП, призводять до прогресування основної патології, погіршують якість життя хворих та прогноз захворювання. Це зумовлює актуальність даної проблеми та потребує її подальшого вивчення.

Враховуючи те, що в основі виникнення уражень СОШ у хворих на ЦП лежать судинні зміни, **метою нашого дослідження** стало встановлення ролі порушень реологічних властивостей еритроцитів та рівня фактора Виллебранда (ФВ) як маркера пошкодження ендотелію у виникненні ПГГ та ЕВУШ у таких хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Обстежено 46 хворих на ЦП, які були поділені на 3 групи, залежно від характеру уражень СОШ: I група – хворі на ЦП без ПГГ та ЕВУШ (8 осіб), II група – хворі на ЦП з ПГГ (19 осіб), III група – хворі на ЦП з ПГГ та ЕВУШ (19 осіб). Контрольну групу склали 8 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку і статі.

Реологічні властивості еритроцитів визначали за допомогою фільтраційних методів: індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) – за методом С. Тапперт, V. Lux у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщицкової, відносно в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) за методом О.Ф. Пирогової, В.Д. Джорджікія в модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщицкової [3]. Вміст ФВ у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням наборів реагентів "Shild Diagnostics" (Велика Британія).

Доплерографічне дослідження кровотоку у ворітній вені (в.в.) проводили зранку натще. Ворітну вену візуалізували так, щоб кут між судиною та датчиком був менше 60°. Швидкість кровотоку та діаметр в.в. визначали на відстані впродовж 2-3 с. При аналізі доплерівської кривої оцінювали індекс обструкції (ІО), який характеризує опір портальному кровотоку за методом F. Moriyasu та співавторів [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Застійні явища в судинній системі при портальній гіпертензії, особливо виражені в мікроциркуляторному руслі,

гіпоксія, стаз та агрегація еритроцитів, ендотоксемія призводять до порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ЦП, зменшення кількості нормоцитів за рахунок збільшення вмісту змінених форм червонокровців та пошкодження ендотеліальних клітин [8].

Структурні зміни мембран еритроцита впливають на його реологічні властивості, зокрема здатність до деформації, на показники в'язкості крові, що зумовлює порушення кровообігу в мікроциркуляторному руслі, виникнення так званого "хибного кола".

У всіх хворих на ЦП виявлено зменшення ІДЕ: у хворих без ПГГ та ЕВУШ – на 22,3 %, з ПГГ – на 34,9 %, а за наявності ЕВУШ – на 45,7 %, порівняно з групою ПЗО ($p < 0,001$), із достовірною різницею між показниками в усіх основних групах ($p < 0,05-0,001$).

Визначення ВВЕС показало, у всіх хворих на ЦП цей показник достовірно перевищує норму: у пацієнтів 1-ї групи на 19,8%, 2-ї групи – на 35,3%, а у хворих 3-ї групи – на 49,7% ($p < 0,001$).

Таким чином, зростання вираженості уражень СОШ у хворих на ЦП супроводжується прогресуванням порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів, максимально виражених за наявності ЕВУШ.

Крім того, у хворих на ЦП має місце виражена васкулопатія: інтима судин істотно пошкоджена, виявляються злущення ендотелію, оголення та набряклість базальної мембрани, інфільтрація нейтрофілами та фібробластами, пристінкове тромбоутворення [8]. Ураження ендотеліальних клітин призводить до вивільнення ФВ – мультимерного глікопротеїну, який бере участь у адгезії та агрегації тромбоцитів, сприяє утворенню мікротромбів та подальшому порушенню мікроциркуляції [7].

Нами встановлено підвищення рівня ФВ у всіх хворих на ЦП, а також чітка тенденція до зростання даного показника із прогресуванням уражень СОШ: у пацієнтів 1-ї групи до $10,94 \pm 1,55$ МО/мл ($p < 0,05$), 2-ї групи – до $16,99 \pm 2,07$ МО/мл ($p < 0,01$), а у хворих 3-ї групи – до $18,37 \pm 2,31$ МО/мл ($p < 0,01$), порівняно з ПЗО ($4,76 \pm 1,70$ МО/мл).

Виявлено чітку тенденцію до зростання даного показника із прогресуванням уражень СОШ, із вірогідною різницею між показниками в групі хворих з ЕВУШ, порівняно з 1-ю групою пацієнтів ($p < 0,05$).

При вивченні опору портальному кровоплину були виявлені наступні зміни: достовірно збільшення індексу обструкції у хворих на ЦП із супутнім ураженням шлунка порівняно з ПЗО ($p < 0,001$) та хворими на ЦП без ПГГ та ЕВУШ ($p < 0,01$), причому із зростанням ступеня важкості ураження СОШ зростає ІО (у хворих 1-ї групи – в 1,7 разів порівняно з групою ПЗО, $p < 0,01$; у хворих 2-ї групи – в 3,5 разів, $p < 0,001$; у хворих 3-ї групи – в 6,8 разів, $p < 0,001$).

Про роль порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів та пошкодження ендотелію у патогенезі розладів портального кровотоку при ЦП свідчить виявлений прямий кореляційний зв'язок між ВВЕС та ІО ($r = 0,84$, $p < 0,001$), ФВ та ІО ($r = 0,70$, $p < 0,01$). Отже, зростання в'язкості крові, мікротромбоутворення сприяють прогресуванню порушень мікроциркуляції та посиленню опору портальному кровотоку в печінці.

Висновки 1. Суттєвим патогенетичним фактором виникнення портальної гіпертензивної гастропатії у хворих на ЦП є зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

2. Механізмами виникнення та прогресування ерозивно-виразкових уражень шлунка у хворих на ЦП є подальше порушення реологічних властивостей еритроцитів та збільшення в плазмі крові рівня фактора Виллебранда.

3. Негативні зміни портального кровотоку, морфо-функціональних властивостей еритроцитів та пошкодження ендотелію є взаємопов'язаними процесами, які сприяють ви-

никненню порушень мікроциркуляції та відіграють патогенетичну роль у виникненні портальної гастропатії, а при подальшому прогресуванні – ЕВУШ у хворих на ЦП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени // Лечение циррозов печени: Метод. рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2003. – С. 40-48.
2. Пономарев А.А., Куликов Е.П. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – Рязань: Узорочье, 2003. – 154 с.
3. Травина О.В. Руководство по биохимическим методам исследования. – М.:Медгиз, 1955. – 256 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 860 с.
5. Auroux J., Lamarque D., Roudot-Thoraval F. et al. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients // Dig. Dis. Sci. – 2003. – Vol. 48, № 6. – P. 1118-1123.
6. Carpinelli L., Primignani M., Preatoni P. et al. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicentre study. North Italian Endoscopic Club // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P. 533-540.
7. Gunther R., Folsch U.R. High plasma levels of factor VIII and von Willebrand factor in a patient with portal vein thrombosis // Z. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 409-412.
8. Li T., Yang Z. Research progress of vasculopathy in portal hypertension // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 39. – P. 6079-6084.
9. Minami T. Bleeding in portal hypertensive gastropathy evaluated in terms of gastric mucosal microcirculation and coagulation-fibrinolysis system // Kurume Med. J. – 1997. – Vol. 44, № 4. – P. 241-251.
10. Moriyasu F., Nishida O., Ban N et al. Measurement of portal vascular resistance in patients with portal hypertension // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90, N 3. – P. 710-717.