

УДК 616.36-002:616.12-008.331.1-092-08.

Н.О. Сливка, І.А. Плеш, В.А. Гайдуков, Л.П. Полюхович

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ І ПЕЧІНКОВИЙ КРОВОТІК ПРИ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У даній роботі проведено вивчення стану печінкового кровотоку у хворих на алкогольну хворобу печінки, залежно від ступеня ендотеліальної дисфункції. Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що дисбаланс ендотеліаль-залежних вазоактивних субстанцій у даної

категорії осіб є важливою ланкою потенціювання порулень печінкової гемодинаміки та формування підвищеного тиску в системі ворітної вени.

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, ендотеліальна дисфункція, портальна гіпертензія.

Вступ. Актуальність проблеми зумовлена істотним зростанням останнім часом частоти розвитку портальної гіпертензії (ПГ) у хворих на алкогольну хворобу печінки (АХП) [1]. Донедавна вважалося, що основною причиною виникнення ПГ є механічна перепона току крові у ворітній вені внаслідок розростання сполучної тканини в паренхімі печінки. Роль гемодинамічного фактора залишалася недооціненою. Стабільність перфузії печінки забезпечує низка факторів, серед яких важливою є регуляторна роль системи монооксиду нітрогену (NO) – природної вазорелаксуючої субстанції, що продукується судинним ендотелієм [4, 5]. Сьогодні широко вивчається роль ендотеліаль-залежних факторів у патогенезі багатьох хронічних захворювань, але нез'ясованим залишається вплив ендотеліальної дисфункції (ЕД) на гемодинаміку печінки та формування ПГ.

Мета дослідження. Вивчити стан печінкового кровотоку у хворих на АХП залежно від ступеня ЕД.

Матеріал і методи. Дослідження проводилися на базі гастроентерологічного відділення ЛШМД м.Чернівці. Обстежено 60 хворих на хронічний активний алкогольний гепатит (ХАГ) з ознаками початкової стадії ПГ (1-ша група). Для порівняння обстежено 30 хворих на алкогольний цироз печінки (ЦП) із вираженою ПГ (2-га група). Критеріями виключення в обох групах були: наявність серцевої та ниркової недостатності, супутніх захворювань у стадії декомпенсації, літній вік. Як контроль обстежено 20 практично здорових осіб (ПЗО). Характеристика цих груп наведена у таблиці 1.

Об'єкт досліджень: загальноклінічні обстеження, фіброзофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС), ультрасонографічне обстеження паренхіми печінки та доплерографічне дослідження печінкового кровотоку (із використанням ультразвукової та доплерографічної діагностичної системи "En Visor HD" (Philips, USA)). Визначали діаметри просвіту ворітної вени (ВВ) в її широкому сегменті, селезінкової вени (СВ), печінкових вен (ПВ) на 2-3 см вище від місця їхнього впадіння у нижню порожнисту вену (НПВ), проводили розрахунок лінійної (V_{лін.}) та об'ємної (Q) швидкостей кровотоку у СВ, ВВ, НПВ із використанням імпульсно-хвильового датчика 2,5 МГц. Також розраховували конгестивний (СІ), ворітно-селезінковий венозний (ВСВІ), селезінково-судинний (ССІ) та печінково-судинний (ПСІ) індекси [2, 3].

Наявність ЕД оцінювали за вмістом у крові с абільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) (з реактивом Гріса); рівнем фактора Вілебранда (ФВ), змінами антикоагулянтної та фібринолітичної активності ендотелію (вміст антитромбіну III (АТIII), сумарна (СФА), неферментативна (НФА) та ферментативна фібринолітична активність (ФФА) („Danush Ltd“).

Для визначення ступеня прояву ЕД вивчався показник ендотеліаль-залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії. ЕЗВД оцінювали за даними тесту Целермаєра-Соренсена (1992 р) із застосуванням дуплексної ультразвукової доплерографії (система "En Visor HD" (Philips, USA)) плечової артерії (ПА) у стані спокою та за реактивної гіперемії. Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше від початкового діаметра, менші показники або вазоконстрикцію розцінювали як патологію.

Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України. Статистичне опрацювання даних виконано з використанням прикладних програм "Statistica 6.0".

Результати дослідження та їх обговорення. При УЗД у хворих 1-ї групи визначалася поліморфна ехографічна картина: структура паренхіми дифузно неоднорідна (вогнища неоднорідності не мають чітких контурів); ехогенність підвищена рівномірно або нерівномірно; збільшення розмірів печінки не тільки за рахунок правого, але і лівих відділів; капсула диференціюється менш яскраво, ніж у нормі; нижній край заокруглений, кути тупі; звукопровідність знижена; "витончення" або погана візуалізація контуру діафрагми. Контурні рівні та чіткі. При ЦП ізуалізувалася нерівність контурів печінки, значне збільшення її розмірів, а вогнища неоднорідності паренхіми мали чітко окреслену межу. Спостерігався також феномен «дорсального затухання» та «обрубаної» судинної сітки. У всіх хворих ідмічалася спленомегалія, ознак асцитів у жодному випадку не зареєстровано.

Оцінка даних доплерографічного обстеження виявила, що у пацієнтів 1-ї групи реєструвалося збільшення параметрів V_{лін.} у ВВ на 1,6%

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих

Група	Заг. кіль- кість	Стать		Вік, роки	Тривалість захворювання
		чол.	жін.		
Контрольна група	20	10	10	40±2,5	-
1-ша група	60	43	17	41±3,5	8,3±5,5
2-га група	30	24	6	40±4,5	3,2±1,5

Таблиця 2

Показники функціональної активності ендотелію в обстежених пацієнтах

Показники	Групи		
	Контрольна група, n=20	1-ша група, n=60	2-га група n=30
NO, ммоль/л	15,25±0,29	11,07±0,33*	8,22±0,43**/*
АТ III, %	95,12±0,37	94,64±0,33	91,70±0,70**/*
ФВ, %	102,0±0,76	104,92±1,15	121,64±2,28**/*
СФА мкг азофібрину/1 мл/год	11,15±0,23	8,35±0,23*	6,75±0,16**/*
НФА мкг азофібрину/1 мл/год	2,49±0,11	1,82±0,05*	1,35±0,09**/*
ФФА мкг азофібрину/1 мл/год	8,66±0,13	6,53±0,14*	5,40±0,12**/*

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показниками контрольної групи; ** – різниця вірогідна порівняно з показниками першої групи

при незначному збільшенні її діаметра порівняно з контролем ($p < 0,05$). Q у ВВ перевищувала нормальні значення на 27,4 %. Діаметр СВ та Q у СВ фіксувалися на верхній межі норми. СІ був дещо підвищений, проте різниця із контролем виявилася статистично незначимою ($p > 0,05$). ВСВІ знижувався на 13 %, а ПСІ і ССІ – були підвищені на 14,2 % та на 18,7 % відповідно ($p > 0,05$). Крім цього, при ехографічному обстеженні візуалізовано такі додаткові ознаки ПП: портосистемні колатералі у 9 (33,3 %) осіб; потовщення стінки жовчного міхура – у 20 (74 %); помірна спленомегалія – в 11 (40,7 %). У пацієнтів 2-ї групи зареєстровано вірогідне збільшення діаметрів ВВ (на 35,3 %) та СВ (на 52,5 %); зростання СІ на 21,2 %, ПСІ – на 28,9 % та ССІ – на 45,5 %; а також зниження параметрів V лін. у ВВ порівняно із 1-ю групою (на 48,1 %) та контролем (на 31,5 %) ($p < 0,05$). Q у ВВ зменшувалась (на 38,3% та на 11,3% відносно 1-ї та контрольної груп відповідно) ($p < 0,05$), а Q у СВ зростала (на 52,2% відносно 1-ї та контрольної груп ($p < 0,05$)). У 100% пацієнтів візуалізувалися портосистемні та спленоренальні колатералі. У 32,5% випадків спостерігалася стійке потовщення судинних стінок гілок ВВ.

При ФЕГДС у 85,2% пацієнтів 1-ї групи виявлено поодинокі голубі вени, діаметром до 2-3 мм, які розміщені на рівні слизової оболонки, що характерно для ПП I ступеня. У всіх осіб 2-ї групи ендоскопічно визначалися ознаки ПП II-III ступенів.

В обстежених 1-ї групи встановлено вірогідне зниження вмісту NO у сироватці крові ($p < 0,05$) порівняно з контролем (на 27,4 %). У пацієнтів 2-ї групи спостерігалася істотніше зниження вмісту NO у крові, ніж у пацієнтів 1-ї (на 25,7 %) та контроль-

ної груп (на 46,9 %) ($p < 0,05$). Аналогічні тенденції прослідковувались і при дослідженні гемореологічних властивостей ендотелію: вірогідне зниження СФА: у пацієнтів 1-ї групи на 25,1 % порівняно з нормою ($p < 0,05$), у хворих 2-ї групи – на 39,5 % та на 19,2 % порівняно з контролем та першою групою відповідно ($p < 0,05$). Показники НФА та ФФА у 1-ї групі були нижчими, ніж у контрольній (на 26,9 % та на 24,6 % відповідно) ($p < 0,05$), у 2-ї групі – нижчими, ніж у контрольній (на 45,8 % та на 37,6 % відповідно) та 1-ї групах (на 25,8 % та на 14,5 % відповідно). В обстежених осіб 1-ї групи рівень АТIII та ФВ змінювався по відношенню до контрольної групи незначно ($p > 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи визначалось достовірне зниження вмісту у крові АТIII (на 3,6 % та на 3,1 % відносно контрольної та 1-ї груп відповідно) та підвищення рівня ФВ (на 19,3% та на 15,9 % відносно контрольної та 1-ї груп відповідно) (табл. 2).

При УЗД ПА в осіб 1-ї групи визначалося зменшення ЕЗВД – 7,3±0,18 % (проти 12,9±0,22 % у контролі) ($p < 0,05$). У 82 % пацієнтів 2-ї групи показник ЕЗВД становив лише 5,4±0,15 %, що статистично достовірно менше, ніж у першій та контрольній групах ($p < 0,05$). У 18 % пацієнтів 2-ї групи при проведенні проби з реактивною гіперемією спостерігалася парадоксальна вазоконстрикторна реакція, що свідчить про більш виражену дисфункцію ендотелію. При аналізі отриманих даних встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між ступенем ПП та рівнем NO у плазмі крові ($r = 0,87$), а також між ступенем ПП та показником ЕЗВД ($r = 0,54$) високого ступеня вірогідності, що свідчить про

ваданню патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні ЦП.

Висновки

1. У хворих на алкогольну хворобу печінки мають місце прояви ендотеліальної дисфункції, що підтверджується зниженням рівня монооксиду азоту в крові та зменшенням вісцерального притоку діаметра стовпної артерії, за даними тесту Цедербаєра-Соренсона.

2. Поєднує підвищення функціонального стану ендотелію спостерігається із зростанням ступеня тяжкості портальної гіпертензії.

3. Дієєфектно ендотелій-залежний вазодилататор порушує печінковий гемодинаміку та формування портального тиску в системі портальної вени на тлі критично ураження печінки алкогольного генезу.

Перспективними подальшими дослідженнями є пошук механістичних засобів для корекції ендотеліальної дисфункції з метою покращення

результатів комплексного лікування хворих на алкогольну хворобу печінки.

Література

1. Івайн О.Я. Алкогольная болезнь печени: патогенез и клинические проявления / О.Ивайн // Сучасна гастроентерологія – 2013. – № 6. – С. 4-9.
2. Мельник В.С. Ультразвукова доплерографія в ендотеліальному порушенні портальної гіпертензії у хворих з критично печінкою / В.С. Мельник, О.І. Савченко // Прог. діагност., терм. терапія. – 2008. – № 3. – С. 15-21.
3. Пашкова Н.В. Взаємозв'язок ендотеліального контролю та уражень портальної вени при методом ультразвукової доплерографії при критичній печінці / Н. Пашкова, В. Кушанов, М. Паша-Христюк // Київ. мед. – 2014. – Т. 44, № 1. – С. 38-41.
4. Rajshree P. The role of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension / P. Rajshree, Y. Padarthyakumar, S. Jaiswal // Hepatology. – 2013. – Vol. 46, № 3. – P. 943-946.
5. Rodriguez-Villaverde A. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension / A. Rodriguez-Villaverde, M. Terradellas // Best Practice of Hepatology – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 28-36.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ І ПЕЧІНОЧНИЙ КРОВОТІК ПРИ АЛКОГОЛЬНОЇ БОЛЕМНІ ПЕЧІНКИ

В.А. Савина, В.А. Паша, В.А. Гайдукас, О.В. Поліщук

Резюме. В даній роботі проведено вивчення функціонального стану ендотелію при алкогольній болісні печінки. Аналіз отриманих результатів показав наявність вираженого дисфункції ендотеліально-залежних вазодилаторів у хворих на критично печінку, який являється таким чином патогенетичним ланкою в розвитку портальної гіпертензії та формування комплексного дисфункції системи портальної вени.

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, ендотеліальна дисфункція, портальна гіпертензія.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HEPATIC BLOOD FLOW IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE

N.O. Savina, V.A. Pasha, V.A. Gaidukas, O.V. Polishchuk

Abstract. The functional condition of endothelium in patients with alcoholic liver disease has been studied in this paper. Data analysis has shown a vasodilator endothelium-dependent substances significant impairment in these patients. Endothelial dysfunction is an important link of hepatic hemodynamics disturbance aggravation and increased portal pressure formation.

Key words: alcoholic liver disease, endothelial dysfunction, portal hypertension

Bukovinian State Medical University (Chernivci)

Корреспондент – проф. О.В. Поліщук

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 2 (74). – P. 173-179

Надійшло до редакції 26.12.2014 року