

*Н.М. Паліброта*Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ ТА ЗРОСТАННЯ РІВНЯ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α У ВИНИКНЕННІ ЕРОЗИВНО- ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Ключові слова: цироз печінки, ерозивно-виразкове ураження слизової оболонки шлунка, фактор некрозу пухлин- α , фактор фон Віллебранда, ФНП- α , індекс обструкції.

Резюме. Фактор Віллебранда, рівні фактори некрозу пухлин- α (ФНП- α) і портальний кровотік були досліджені у 46 пацієнтів із цирозом печінки (ЦП) та 8 здорових людей. Було виявлено, що зростання ФНП- α ведуть до розвитку ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка. Порушення портальної резистентності, фактор фон Віллебранда і ФНП- α є взаємопов'язаними показниками, які відіграють роль у виникненні ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка в пацієнтів із цирозами печінки.

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 та виникнення васкулопатії. У таких хворих інтима судин істотно пошкоджена, виявляються зрушення ендотелію, оголення та набряклість базальної мембрани, інфільтрація нейтрофілами та фібробластами, пристінкове тромбоутворення [2, 4]. Ураження ендотеліальних клітин призводить до вивільнення фактора Віллебранда (ФВ) - мультимерного глікопротеїну, який бере участь у адгезії та агрегації тромбоцитів, сприяє утворенню мікротромбів та подальшому порушенню мікроциркуляції [1].

Підсилене вивільнення ФВ *in vitro* спостерігається при дії різних стимулів, включаючи механічну травму, ендотоксини, гістамін, комплекс комплемента, а також цитокіни [7].

Фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) - багатофункціональний цитокін з вираженою плейотропністю, продукується макрофагами, лімфоцитами та відіграє ключову роль у розвитку місцевих і загальних системних патологічних процесів. ФНП- α регулює інтенсивність запалення, імунної відповіді, має гепатотоксичний, пірогенний ефект тощо. Збільшення продукції ФНП- α сприяє уповільненню реакції гладеньких м'язів судин на звуваючі стимули, спричиняючи гіпоксію, сладж-феномен, поглиблюючи місцеві та системні мікроциркуляторні порушення, активуючи запальний процес. Крім того, підвищення рівня ФНП- α

призводить до порушення мітохондріального дихання й стимуляції апоптозу [8].

Порушення стану ендотелію та цитокіновий дисбаланс мають значення у виникненні численних патологічних процесів.

Мета дослідження

Дослідити патогенетичну роль даних чинників у виникненні уражень слизової оболонки шлунка (СОШ) у хворих на цироз печінки.

Матеріал і методи

Обстежено 47 хворих на ЦП, які були поділені на 3 групи, залежно від характеру уражень СОШ: 1-а група - хворі на ЦП без портальної гіпертензивної гастропатії (ПГТ) та ерозивно-виразкових уражень шлунка (ЕВУШ) (8 осіб), 2-а група - хворі на ЦП з ПГТ без ЕВУШ (20 осіб), 3-я група - хворі на ЦП з ЕВУШ на тлі ПГТ (19 осіб). Групу порівняння склали 8 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Вміст ФНП- α і ФВ у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням наборів реагентів "Shild Diagnostics" (Великобританія) і "Diacione" (Франція) відповідно. Доплерографічне дослідження кровотоку у ворітній вені проводили зранку натще. Ворітну вену візуалізували так, щоб кут між судиною та датчиком був менше 60°. Швидкість кровотоку та діаметр ворітної вени визначали на видиху впродовж 2-3 сек. При аналізі доплерівської кривої оцінювали індекс обструкції (ІО), який характеризує опір портальному кровотоку за методом F. Moriyasu та співавторів [6].

Обговорення результатів дослідження

Аналіз результатів дослідження показав, що зростання рівня ФВ в плазмі крові спостерігається у всіх хворих на ЦП: 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 3-й групі хворих, порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$).

Про роль пошкодження ендотелію в патогенезі розладів портального кровотоку при ЦП свідчить виявлений прямий кореляційний зв'язок між ФВ та ІО ($r = 0,71$, $p < 0,01$).

Ймовірно, ФВ, сприяючи мікротромбоутворенню та прогресуванню порушень мікроциркуляції, відіграє певну роль у прогресуванні портальної гіпертензії та виникненні ЕВУШ у хворих на ЦП.

Крім того, нами встановлено, що підвищення рівня ФНП- α в плазмі крові має місце у всіх хворих на ЦП, порівняно з ПЗО ($10,96 \pm 1,69$ пг/мл): в 1-й групі - до $20,48 \pm 4,00$ пг/мл ($p < 0,05$), в 2-й - до $34,22 \pm 6,16$ пг/мл ($p < 0,001$), а в 3-й - до $59,34 \pm 9,27$ пг/мл ($p < 0,001$), із наявністю вірогідної різниці показників у 3-й групі порівняно з іншими групами ($p < 0,05-0,01$).

Таким чином, максимального значення рівень ФНП- α в плазмі крові сягав у хворих 3-ї групи, що вказує на його можливу роль у патогенезі ерозивно-виразкових уражень шлунка у хворих на ЦП.

Крім того, проведений кореляційно-регресійний аналіз у пацієнтів 3-ї групи показав, що ФНП- α у хворих на цироз печінки є одним із важливих чинників порушень портального кровотоку та пошкодження ендотелію, про що свідчить наявність тісних кореляційних зв'язків між вмістом цього цитокіну в плазмі крові та доплерографічними показниками портального кровотоку (ФНП- α - ІО, $r = 0,731$, $p < 0,001$), рівнем фактора Віллебранда в плазмі крові (ФНП- α -ФВ, $r = 0,554$, $p < 0,05$).

В експериментальних дослідженнях показано, що ФНП- α сприяє активації зірчастих клітин, збільшенню продукування білків ПКМ, пригнічує апоптоз активованих зірчастих клітин [3], стимулює NOS та індукує продукцію NO плазми крові [5,8]. Можливо, саме через такі механізми ФНП- α , при значному зростанні його концентрації в плазмі крові хворих на ЦП з ЕВУШ, призводить до посилення внутрішньопечінкового судинного опору та погіршення доплерографічних показників портального кровотоку.

Разом з тим, зростання порушень портальної гемодинаміки та катаболічні властивості ФНП- α призводять до виникнення васкулопатії та пошкодження ендотелію, підвищення рівня ФВ, мікротромбоутворення, що спричиняє подальше погіршення мікроциркуляції та прогресування уражень СОШ.

Висновки

1. У хворих на цироз печінки з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка виявлено достовірне підвищення рівня фактора Віллебранда, що може свідчити про ушкодження ендотелію та прогресування мікроциркуляторних порушень у таких хворих.

2. Фактор некрозу пухлин- α можна вважати одним із важливих медіаторів порушень портального кровотоку, пошкодження ендотелію та виникнення ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка у хворих на цироз печінки.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжене вивчення ролі цитокінів у патогенезі ерозивно-виразкових уражень шлунка на тлі печінкової недостатності.

Література. 1. Baruch Y, Neubauer K, Ritzel A. Et al. Von Willebrand gene expression in damaged human liver // *Hepato-gastroenterology*. - 2004. - Vol. 51, N 57. - P.684-688. 2. 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. 3. Lebrec D., Moreau R. Pathogenesis of portal hypertension // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2001. - Vol. 13. - P. 309-311. 4. Li Y., Yang Z. Research progress of vasculopathy in portal hypertension // *World J. Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 11, № 39. - P. 6079-6084. 5. Lopez-Talavera J.C., Merrill W., Groszman R.J. Tumor necrosis factor α : a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats // *Gastroenterology*. - 1999. - Vol.108. - P. 761-767. 6. Moriyasu F., Nishida O., Ban N. et al. Measurement of portal vascular resistance in patients with portal hyper tension // *Gastroenterology*. - 1986. - Vol.90, № 3. - P. 710-717. 7. Oda M., Han J.Y., Nakamura M. Endothelial cell dysfunction in microvasculature: relevance to disease processes // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2000. - Vol. 23, № 2-4. - P. 199-211. 8. Wang J., Gao G., Gao R. et al. Effects of tumor necrosis factor, endothelin and nitric oxide on hyperdynamic circulation of rats with acute and chronic portal hypertension // *World J. Gastroenterol.* - 2004. - Vol. 10, № 5. - P. 689-693.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ И ВОЗРАСТАЮЩИЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРА -А НЕКРОЗА ПЕЧЕНИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЭРОЗИЙНО-ЯЗВЕННЫЙ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.

Н.М. Палиброда

Резюме. Фактор Виллебранда, уровни фактора некроза опухоли- α и портальной кровотоков были исследованы у 46 пациентов с циррозом печени и у 8 явно здоровых людей. Было обнаружено, что возрастающий фактор фон Виллебранда и уровни фактора некроза опухоли - α приводят к развитию эрозийно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка. Нарушения портальной резистентности, фактор

фон Виллебранда и ФНП- α являются взаимосвязанными показателями, которые играют роль в возникновении эрозийно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, эрозийно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка, фактор фон Виллебранда.

**PATOGENETIC ROLE OF ENDOTHELIAL CELL
DYSFUNCTION AND INCREASING LEVEL OF TUMOR
NECROSIS FACTOR- α IN THE APPEARANCE OF
EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF GASTRIC
MUCOSA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS**

N.M. Palibroda

Abstract. Von Willebrand factor, tumor necrosis factor - α levels and portal bloodstream were examined in 46 patients with

liver cirrhosis and 8 apparently healthy persons. It was found out that increasing Von Willebrand factor and tumor necrosis factor- α levels lead to development of erosive-ulcerative lesions of gastric mucosa. The abnormalities of portal resistance, Von Willebrand factor and TNF- α are interrelated data which play the role in appearance of erosive-ulcerative lesions of gastric mucosa in patients with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, erosive-ulcerative lesions of gastric mucosa, Von Willebrand factor, tumor necrosis factor - α , congestive index.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol. 5, №3. - P. 56-58.
Надійшла до редакції 07.09.2006*