

УДК 616.33/36:616.72-007.24]-085-092

К. А. Чимпой
Н.В. Пашковська

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ

Ключові слова: хронічні дифузні захворювання печінки, тиреоїдний гомеостаз, функціональний стан ендотелію, клітинна адгезія, фібриноліз, триовіт.

Резюме. Вивчено динаміку показників функціонального стану ендотелію, клітинної адгезії та фібринолізу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки на тлі використання селеновмісного препарату «Триовіт». Встановлено, що триовіт в комплексній терапії хворих хронічними дифузними захворюваннями печінки сприяє оптимізації функціонального стану ендотелію, дозволяє істотно зменшити адгезивні властивості клітин та підвищити сумарну ферментативну активність плазми крові.

Вступ

Експериментальними та клінічними дослідженнями показано, що ендотелій бере участь у численних патологічних механізмах, що виникають як у результаті дифузних уражень печінки, так й внаслідок функціональних порушень щитоподібної залози. Розвиток ендотеліальної дисфункції не тільки сприяє виникненню захворювань серцево-судинної системи, а й прогресуванню основних захворювань [1,3,5].

Порушення участі ендотелію в регуляції фібринолізу є важливою ланкою в патогенезі багатьох захворювань, в тому числі хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) [2,4]. Розлади місцевого фібринолізу є вагомим чинником розвитку та прогресування ХДЗП, що може бути зумовлено порушенням печінкового кровообігу і призводить до збільшення викиду в кров тромбопластину – потужного пускового фактору згортання крові [8,9].

В свою чергу, ендотеліальна дисфункція спричиняє виникнення та прогресування порушень тиреоїдного гомеостазу, що вказує на необхідність розробки ефективних заходів її корекції.

Мета дослідження

Дослідити динаміку показників функціонального стану ендотелію, клітинної адгезії та фібринолітичної активності крові у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки на тлі застосування селеновмісного препарату триовіт.

Матеріал і методи

Обстежено 28 хворих на ХДЗП, які були поділені на 4 групи залежно від нозологічної форми та активності захворювання: 1 група – хворі на хронічний гепатит (ХГ) м'якої активності (7 осіб), 2 група – ХГ помірної активності (6 осіб), 3 група – цироз печінки (ЦП) м'якої активності (9 осіб) та 4 група - пацієнти, що хворіють на ЦП помірної активності (6 пацієнтів). Групу порівняння склали 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Хворі на ХГ та ЦП вірусної етіології, хворобу Вільсона-Коновалова, природжену недостатність α 1-антитрипсину (α -інгібітора протеїназ), ідіопатичний (генетичний) гемохроматоз, аутоімунний гепатит у дослідження не включалися.

Всі пацієнти були розподілені на дві групи, репрезентативних за віком, статтю, ступенем активності цитолізу та компенсації цирозу печінки. У першу групу (група порівняння) увійшло 12 хворих на ХДЗП, яким проводилася загальноприйнята терапія (дієтичне харчування (№5), гепатопротектори, за потребою - сечогінні препарати, дезінтоксикаційні засоби. Основну групу склали 16 пацієнтів із ХДЗП, які на тлі базисного лікування отримували триовіт по 2 капсули на день зранку та ввечері впродовж 1-го місяця. Діагноз ХДЗП встановлювали на підставі ретельно зібраного анамнезу, загальноприйнятого комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначення сироваткових

маркерів вірусів гепатиту В та С, УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози.

Вміст в сироватці крові розчинної молекули міжклітинної адгезії 1 типу (ICAM-1) визначали імуноферментним методом із застосуванням комерційної тест-системи фірми «Diacclone» (Франція). Функціональний стан ендотелію оцінювали за вмістом метаболітів монооксиду нітрогену (NO) та кількістю десквамованих ендотеліальних клітин в крові. Про вміст NO в сироватці крові судили за концентрацією його кінцевого стабільного метаболіту – нітриту (NO₂) і вмістом суми кінцевих метаболітів NO (нітрати + нітрити). Метод визначення вмісту NO₂ в плазмі венозної крові ґрунтується на фотоколориметричному визначенні оптичної щільності зафарбованого комплексу NO₂ з реактивом Гріса [7]. Кількість десквамованих ендотеліальних клітин (ЕК) в крові визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н. Петрищева та співавторів [6].

Визначення суммарного (СФА), неферментативного (НФА) та ферментативного фібринолізу (ФФА) цитратної плазми крові проводили за лізисом азофібрину (Simko Ltd., Україна).

Особливості тиреоїдного гомеостазу вивчали за визначенням вмісту в сироватці крові вільного тироксину (вТ₄), вільного трийодтироніну (Т₃) та тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом із використанням реактивів «ІммуноФА-ТТГ», «ІФА-СвТ₃» та «ІФА-СвТ₄-1» (ЗАО «НВО Іммунотех») на аналізаторі імуноферментних реакцій «Уніплан», а також обчисленням коефіцієнтів: vT_3/vT_4 , vT_{4b}/T_3 .

Отримані результати оброблені за допомогою програми Biostat із використанням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що у хворих на ХДЗП рівень стабільних метаболітів NO в плазмі крові вірогідно зменшувався на 34,3% (P<0,001), а кількість десквамованих ендотеліальних клітин у периферичній крові статистично значуще зросла у 1,8 раза (P<0,001), що вказує на участь ендотеліозалежних механізмів у патогенезі ХДЗП. Вміст ICAM-1 в сироватці за ХДЗП зростав на 34,6% (P<0,001).

Дослідження фібринолітичної активності крові встановило вірогідне зниження показника СФА на 20,2% (P<0,001) за рахунок зменшення ензиматичної частки лізису фібрину (ФФА на 45,5%, P<0,001). На цьому фоні зростав показник непродуктивної НФА, який на 35,2% (P<0,001) перевищував відповідний у контролі.

Аналіз показників функціонального стану ендотелію за ХДЗП дозволив виявити їх відмінності

залежно від нозологічної форми та активності захворювань.

В крові хворих на ХГ м'якої активності спостерігалось вірогідне зниження вмісту стабільних метаболітів NO у 1,3 раза порівняно з показником контрольної групи, ХГ помірної активності – у 1,5 раза, ЦП м'якої активності – у 1,8 раза, ЦП помірної активності – у 2,1 раза (P<0,001) відповідно з наявністю вірогідної різниці між показником у групі хворих на ЦП помірної активності і відповідними даними у пацієнтів із ХГ м'якої (P<0,01) та помірної активності (P<0,05). Також, встановлено вірогідно нижчий рівень стабільних метаболітів NO на 29,8% (P<0,05) в крові хворих на ЦП м'якої активності порівняно з пацієнтами з ХГ м'якої активності.

При аналізі кількості десквамованих ендотеліоцитів в периферичній крові хворих на ХДЗП залежно від нозологічної форми та активності захворювань встановлено зростання показника у 1,4 раза (P<0,001) у групі із ХГ м'якої активності, у 1,9 раза (P<0,01) – в групі хворих на ХГ помірної активності, у 2 рази (P<0,001) – за ЦП м'якої активності та у 2,3 раза (P<0,001) – у пацієнтів із ЦП помірної активності. Значення даного показника в крові хворих на ЦП помірної активності було вищим порівняно з таким у хворих на ХГ м'якої активності на 64,4% (P<0,001). Кількість злущених ендотеліоцитів в периферичній крові осіб з ХГ помірної та ЦП м'якої активності на 40,9% (P<0,01) та 42,3% (P<0,01) відповідно перевищувала таку у пацієнтів з ХГ м'якої активності.

Дослідження сироваткового вмісту ICAM-1 виявило вірогідне його зростання у всіх групах пацієнтів із ХДЗП. За ЦП помірної активності даний показник на 20,3% (P<0,05) перевищував значення в обстежених із ХГ м'якої та на 12,7% (P<0,01) – помірної активності. У хворих на ЦП м'якої активності експресія ICAM-1 на 15,4% (P<0,01) вища, ніж за ХГ м'якої активності.

Отже, порушення функціонального стану ендотелію поглиблюються з прогресуванням та зростанням активності ХДЗП.

Дослідження фібринолітичної активності крові показало, що СФА у хворих усіх груп вірогідно нижча за контрольні показники: за ХГ м'якої активності – на 12,5% (P<0,01), ХГ помірної та ЦП м'якої активності – відповідно на 17,2% та 25,8% (P<0,001), ЦП помірної активності – на 30,1% (P<0,001) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (P<0,05-0,001). Встановлено вірогідне зростання НФА щодо контролю відповідно на 19,6% (P<0,01), 35,3%, 43,1% та 51,0% (P<0,001) із вірогідною різницею між групами пацієнтів з ХГ

Таблиця

Показники тиреоїдного гомеостазу хворих на хронічні дифузні захворювання печінки в динаміці лікування триовітом (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=28)			
		Базисне лікування (n=37)		Базисне лікування+триовіт (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ICAM-1, нг/мл	259,6±10,32 4	377,7±16,08 P ₁ <0,001	338,7±10,64 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	374,1±14,6 8P ₁ <0,001	307,5±9,54 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 P ₃ <0,05
Стабільні метаболіти NO (NO ₂ , NO ₃), мкмоль/л	18,14±0,684	12,19±0,953 P ₁ <0,001	16,01±0,221 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	11,72±0,83 2 P ₁ <0,001	16,89±0,269 P ₁ <0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05
Кількість ендотеліоцитів, x10 ⁴ /л	3,04±0,204	5,54±0,456 P ₁ <0,001	4,45±0,194 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	5,48±0,377 P ₁ <0,001	3,88±0,178 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05
Сумарна фібринолітична активність, мкмоль азофібрину/ 1 мл за 1 год	1,63±0,041	1,30±0,042 P ₁ <0,001	1,52±0,079 P ₁ >0,05 P ₂ <0,01	1,31±0,031 P ₁ <0,001	1,58±0,055 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05
Неферментативна фібринолітична активність, мкмоль азофібрину/ 1 мл за год	0,51±0,019	0,72±0,010 P ₁ <0,001	0,63±0,016 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	0,69±0,028 P ₁ <0,001	0,58±0,011 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01 P ₃ <0,05
Ферментативна фібринолітична активність, мкмоль азофібрину/ 1 мл за год	1,12±0,051	0,57±0,052 P ₁ <0,001	0,88±0,077 P ₁ <0,05 P ₂ <0,001	0,61±0,052 P ₁ <0,001	0,98±0,035 P ₁ <0,05 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05

Примітка. N - кількість спостережень; P₁ – вірогідність змін щодо контролю; P₂ – вірогідність змін щодо показника до лікування; P₃ – вірогідність змін щодо групи порівняння

та ЦП м'якої активності (P<0,05), ХГ м'якої та ЦП помірної активності (P<0,001), ХГ та ЦП помірної активності (P<0,05). У хворих на ХГ м'якої активності встановлено вірогідно нижче значення показника ФФА порівняно з контролем у 1,4 раза (P<0,01), ХГ помірної активності – у 1,6 раза (P<0,001), ЦП м'якої активності – у 2,3 раза (P<0,001), у той час як у хворих на ЦП помірної активності зареєстровано максимальне пригнічення ФФА – у 3,0 рази (P<0,001). Показник ФФА в осіб з ХГ м'якої активності у 2,2 та 1,7 раза перевищував значення у хворих із ЦП помірної та м'якої активності відповідно (P<0,001), а також у 1,3 раза - у хворих на ХГ помірної активності (P<0,01). Встановлено вірогідно нижче у 1,8 та 1,3 раза (P<0,001) значення ФФА у пацієнтів з ЦП помірної активності порівняно з хворими на ХГ помірної та ЦП м'якої активності. Зареє-

стровано зниження ФФА у 1,4 раза (P<0,01) у хворих на ЦП м'якої активності порівняно із групою осіб з ХГ помірної активності.

Таким чином, у хворих на ХДЗП відбувається пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, яке виникає за рахунок гальмування ферментативного лізису фібрину, а також компенсаторне підвищення активності неферментативного фібринолізу, які є найбільш вираженими за ЦП помірної активності.

Згідно даних кореляційного аналізу розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих із дисметаболізмом тиреоїдних гормонів на тлі ХДЗП пов'язаний із гіпотиріодтироніемією та порушенням конверсії вільних тиреоїдних гормонів.

Результати впливу триовіту на показники функціонального стану ендотелію, клітинної адгезії

та фібринолітичної активності плазми крові хворих на ХДЗП наведені в таблиці.

Кількість десквамованих ендотеліоцитів у периферичній крові в основній групі зменшувалася на 29,1% ($P < 0,001$), в групі базисної терапії - на 19,7% ($P < 0,001$) після 1 місяця лікування. Дослідження динаміки вмісту в сироватці крові ІСАМ-1 встановило суттєвіше зниження адгезивних властивостей клітин в основній групі. На тлі базисної терапії цей показник через 1 місяць вірогідно зменшувався на 10,3% ($P < 0,001$), на тлі застосування триовіту - на 17,8% ($P < 0,01$).

У хворих основної групи через 1 місяць встановлено вірогідне збільшення показника СФА на 20,6% ($P < 0,001$), у той час як у групі порівняння - на 14,5 ($P < 0,01$). На тлі застосування триовіту зареєстровано зниження НФА у динаміці лікування на 15,9% ($P < 0,01$), у хворих, яким призначалася виключно базисна терапія - на 12,5% ($P < 0,01$). Наслідком проведеної терапії є вірогідне зростання ФФА в основній групі на 60,7% ($P < 0,001$), в групі порівняння на 54,4% ($P < 0,001$).

Таким чином, застосування селеновмісного препарату триовіту у комплексному лікуванні хворих на ХДЗП усуває прояви ендотеліальної дисфункції, що підтверджується вірогідним зростанням вмісту NO в плазмі крові та зниженням показника ендотеліоцитемії. Покращання функціонального стану ендотелію, вочевидь, відбувається за рахунок зменшення адгезивних властивостей клітин, про що свідчить зниження експресії ІСАМ-1. На цьому фоні зростає СФА за рахунок збільшення ФФА.

За сучасними уявленнями, ендотелій - не просто бар'єр або фільтр, а й активний паракринний орган, дифузно розсіяний по всіх тканинах, що синтезує субстанції, важливі для контролю згортання крові, регуляції тонуусу й артеріального тиску, фільтраційної функції нирок, скоротливої активності серця, метаболічного забезпечення мозку, контролює дифузію води, іонів, продуктів метаболізму. Отже, покращення функції ендотелію сприятиме не тільки оптимізації перебігу основного захворювання, а й функціонування різних органів і систем, зокрема оптимізації тиреоїдного гомеостазу.

Висновки

1. Розвитку синдрому нетиреоїдних захворювань за хронічних дифузних захворювань печінки сприяє ендотеліальна дисфункція, що супроводжується посиленням процесів десквамації судинного ендотелію із вірогідним зростанням показника ендотеліоцитемії, зменшенням вмісту в

плазмі крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену та гальмуванням ферментативного фібринолізу на тлі підвищення експресії молекули міжклітинної адгезії I-го типу.

2. Включення триовіту до лікувального комплексу хворим на хронічні дифузні захворювання печінки призводить до зменшення адгезивних властивостей клітин (експресії молекули міжклітинної адгезії I-го типу та проявів ендотеліальної дисфункції (зниження показника ендотеліоцитемії, вмісту стабільних метаболітів монооксиду нітрогену на тлі зростання ферментативної фібринолітичної активності).

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень буде продовження вивчення патогенетичних особливостей порушень тиреоїдного гомеостазу за хронічних дифузних захворювань печінки з метою з'ясування механізмів їх виникнення і прогресування та обґрунтування удосконаленої методики корекції та профілактики.

Література. 1. Дьяков І.М., Губанова О.О., Кривошип А.А. Донатори і стимулятори синтезу оксиду азоту / І.М. Дьяков, О.О. Губанова, А.А. Кривошип // Ліки.-2006.- № 3-4.- С. 55-59. 2. Еремина Е.Ю. Фактори ризика прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени / Е.Ю. Еремина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2008. - №6. - С. 101-106. 3. Ивашкин В.Т. Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т.Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005.- Т.12., № 1 – С. 4-9. 4. Карпов Ю.А. Эндотелий – новая мишень для лечебного действия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента / Ю.А. Карпов // Тер. архив. - 2004. - Т. 76, №6. - С. 94-97. 5. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.Н. Барышников // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. - 2005. - № 2. - С. 4-11. 6. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // Клин. лаб. диагност. - 2001. - №1. - С. 50-52. 7. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / D.A. Wagner, G. Glogowski [et al.] // Analyt. Biochem. - 1982. - Vol. 126. - P. 131-138. 8. Hodge A. Coagulopathy in liver disease: The whole is greater than the sum of its parts / A. Hodge, P. Crispin // J. of Gastroenterol. and Hepatol. 2010. - Vol.25, №1. - P. 1-2. 9. Sneddon A. A. Cytokine-induced monocyte adhesion to endothelial cells involves platelet-activating factor: Suppression by conjugated linoleic acid / A.A. Sneddon, E. McLeod, K.W. Wahle, J.R. Arthur // Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids. - 2006. - Vol.761. - P. 793-801.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФфуЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ С НАРУШЕНИЕМ ТИРЕОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА

К. А. Чимтой, Н. В. Паишкова

Резюме. Изучена динамика показателей функционального состояния эндотелия, клеточной адгезии и фибринолиза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне использования селенсодержащего препарата «Триовит». Установлено, что триовит в комплексной тера-

пии больных хроническими диффузными заболеваниями печени способствует оптимизации функционального состояния эндотелия, позволяет существенно уменьшить адгезивные свойства клеток и повысить сумарную ферментативную активность плазмы крови.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, тиреоидный гомеостаз, функциональное состояние эндотелия, клеточная адгезия, фибринолиз, триовит.

**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION
OF CORRECTION ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER
DISEASES BREACH OF THYROID HOMEOSTASIS**

K. A. Chymroy, N. V. Pashkovska

Abstract. The dynamics of indicators of endothelial function, cell adhesion and fibrinolysis in patients with chronic dif-

fuse liver diseases on the background of the use of selenium-containing drug "Triovit are studied. Established that triovit in the treatment of patients with chronic diffuse liver disease contributes to optimizing the functional state of the endothelium, significantly reduces the adhesive properties of cells and increase of enzymatic activity of blood plasma.

Key words: chronic diffuse liver disease, thyroid homeostasis, endothelial function, cell adhesion, fibrinolysis, triovit.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №1 (35). - P.177-181.

Надійшла до редакції 25.02.2011

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© К. А. Чимрой, Н.В. Пашковська, 2011