

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Р.Г. Джуманова, А.К. Турусбекова, Р.Р. Калиев

Изложены результаты обследования больных с хроническим гепатитом и гипербилирубинемией, выявлены статистически достоверное снижение параметров объемной скорости кровотока на всех этапах определения потокзависимой вазодилатации и на фоне пробы с нитроглицерином.

Ключевые слова: хронический гепатит; цирроз печени; гипербилирубинемия; дисфункция эндотелия.

Введение. Хронические заболевания печени (ХЗП) занимают одно из ведущих мест в патологии человека, характеризуясь широким распространением, неуклонной тенденцией к росту заболеваемости, высоким уровнем в структуре смертности в мире [1, 2]. Так, ежегодно болезни печени поражают не менее одного миллиона жителей земного шара и фактический уровень заболеваемости значительно выше, чем в данных, представленных современными статистическими исследованиями [3, 4]. Скрытое течение гепатитов и цирроза печени (ЦП) с отсутствием конкретных жалоб на начальных этапах развития заболевания служит причиной поздней диагностики, что часто приводит к формированию необратимой перестройки структуры печени [2, 5, 6]. Эти обстоятельства обуславливают потребность в развитии новых диагностических методов, направленных на выявление, прогнозирование и контроль за течением патологического процесса [7].

В связи с этим, более глубокое изучение механизмов патогенеза, своевременная диагностика и рациональная терапия хронических гепатитов (ХГ) – важнейшее условие увеличения продолжительности жизни больных, снижения количества осложнений, профилактика прогрессирования в ЦП и формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [8]. В патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХВГ) и прогрессирования их в ЦП, помимо прямого цитопатического действия вируса с включением иммуноопосредованных механизмов, большое значение имеет нарушение внутripеченочной гемодинамики, что может быть связано с дисфункцией и повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов [1, 9, 10]. Выраженность степени активности ХГ и проявлений печеночных синдромов, вероятно, играет определенную роль в развитии нарушений микроциркуляции. Так, нарастание маркеров воспаления в сочетании с цитолитическим и холестати

ческим синдромами приводит к резкому увеличению уровня в циркуляции продуктов воспаления, что способствует возникновению спазма артериол, паретического расширения венул, депонированию большого количества крови и уменьшению венозного возврата. Одновременно вследствие генерализованного нарушения микроциркуляции страдают артериальный приток и венозный отток, в том числе регионарной гемодинамики. Поэтому нарушения органного кровотока, в свою очередь, служат причиной развития атрофических и метаболических нарушений в тканях печени, индуцируют фиброгенез, формируя своеобразный порочный круг и поддерживая хронизацию процесса [11]. От уровня и длительности гипербилирубинемии зависит тяжесть функциональных нарушений в печени, что приводит к значительным поражениям других органов [12–15]. Малоизученной остается проблема дисфункции эндотелия (ДЭ) при ХЗП, хотя она может рассматриваться как одно из ведущих звеньев патогенеза портальной гипертензии (ПГ) и развития гипердинамического типа кровообращения при ЦП [16]. Крайне мало сведений также о состоянии эндотелия в зависимости от гипербилирубинемии у больных с ХЗП.

В современной клинической медицине одно из ведущих мест занимают ультразвуковые методы исследования. Этому способствует ряд факторов и, прежде всего, достоверность получаемых результатов [17, 18]. В настоящее время наиболее широко используемым методом оценки вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) является изучение при помощи ультразвука высокого разрешения потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии (ПА) при пробе с реактивной гиперемией по Celermajer D.S. (1992) [19]. В основе пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией лежит факт расширения диаметра артерии в ответ на повышение скорости тока крови, приводящего к росту напряжения сдвига, воздействующего на эндотелий [20]. Этот метод привлекает внимание возможностью более широкого применения в лечебно-профилактических учреж-

дениях, простотой проведения, неинвазивностью, информативностью, отсутствием лучевой нагрузки [19, 20]. Обращает на себя внимание, малоизученность характеристики сосудодвигательной функции эндотелия при ХЗП [16].

Цель – изучить состояние эндотелия в зависимости от гипербилирубинемии у больных с хроническими заболеваниями печени.

Материалы и методы. Обследовано 59 больных с ХЗП, из них 23 больных с гипербилирубинемией и 36 пациентов без гипербилирубинемии, сопоставимые по полу и возрасту. Средний возраст составил 40 ± 6 лет. Диагноз ХЗП устанавливался на основании жалоб, анамнеза, физикальных данных, общелабораторных, биохимических и вирусологических исследований, а также результатов УЗИ печени и селезенки, фиброгастроэнтероэнскопии, непрямого эластометрии аппаратом “Фиброскан”. Комплексное ультразвуковое исследование выполняли 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, толщину (T) 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 потокнезависимую вазодилатацию ПА (ПНВД).

Полученный материал подвергался статистической обработке с использованием программы SPSS 18. Данные представлены в виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего значения m.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования сосудодвигательной функции эндотелия у больных с хроническими заболеваниями печени с гипербилирубинемией и без нее представлены в табл. 1–5.

Таблица 1

Состояние эндотелия (исходно) (M+m)

	Показатель ВФЭ		P
	Гипербилирубинемия есть (n=23)	Гипербилирубинемии нет (n=36)	
Диаметр ПА (см)	0,40±0,06	0,40±0,05	P>0,05
Толщина ПА (см)	0,02±0,005	0,02±0,005	P>0,05
RI ПА	0,90±0,08	0,93±0,05	P>0,05
V1 (см/с)	77,47±37,14	94,44±31,13	P>0,05
V2 (см/с)	10,47±11,63	6,4±6,3	P>0,05
ACC (см/с ²)	125±69,90	177,33±81,84	P<0,001

Таблица 2

Состояния эндотелия (сразу после снятия манжеты) (M+m)

Показатель ВФЭ			P
Гипербилирубинемия есть (n=23)		Гипербилирубинемии нет (n=36)	
Диаметр ПА (см)	0,43±0,06	0,42±0,05	P>0,05
Толщина ПА (см)	0,02±0,005	0,01±0,004	P<0,05
RI ПА	0,88±0,09	0,92±0,07	P>0,05
V1 (см/с)	75,06±33,17	89,84±34,31	P>0,05
V2 (см/с)	10,72±8,32	7,45±7,25	P>0,05
ACC (см/с ²)	114,91±67,50	174,24±89,96	P<0,001

Таблица 3

Состояния эндотелия (через 1 минуту после снятия манжеты) (M+m)

Показатель ВФЭ			P
Гипербилирубинемия есть (n=23)		Гипербилирубинемии нет (n=36)	
Диаметр ПА (см)	0,43±0,06	0,42±0,05	P>0,05
Толщина ПА (см)	0,02±0,006	0,02±0,005	P<0,05
RI ПА	0,91±0,06	0,92±0,07	P>0,05
V1 (см/с)	64,45±25,73	81,83±30,72	P>0,05
V2 (см/с)	10,22±12,79	6,8±6,74	P>0,05
ACC (см/с ²)	111,40±61,03	162,68±91,86	P<0,05

Таблица 4

Потокнезависимая вазодилатация ПА (т.е. индекс состояния эндотелия в пробе с НТГ) (M+m)

Показатель ВФЭ			P
Гипербилирубинемия есть (n=23)		Гипербилирубинемии нет (n=36)	
Диаметр ПА (см)	0,43±0,06	0,46±0,05	P>0,05
Толщина ПА (см)	0,02±0,003	0,01±0,003	P>0,05
RI ПА	0,92±0,08	0,96±0,05	P>0,05
V1 (см/с)	69,64±30,17	92,46±46,98	P>0,05
V2 (см/с)	16,98±46,65	8,8±22,12	P>0,05
ACC (см/с ²)	103,38±53,88	172,37±77,05	P<0,001

Таблица 5

Прирост диаметра ПА (M+m), %

Гипербилирубинемия есть (n=23)		Гипербилирубинемии нет (n=36)	P
ПЗВД	10,71±6,74	7,6±4,48	P>0,05
ПНВД	17,76±9,32	14,28±6,42	P>0,05

Из полученных данных (табл. 1–5) видно, что у больных с хроническими заболеваниями печени с гипербилирубинемией и без нее не было выявлено статистически достоверных изменений ($p>0,05$) следующих показателей вазомоторной функции эндотелия: диаметра и индекса резистентности плечевой артерии, систолической и диастолической скоростей кровотока на всех этапах гиперемической пробы и при опре-

деления потокнезависимой вазодилатации плечевой артерии. Также со стороны процентного прироста плечевой артерии не было выявлено статистически достоверных отличий ($p>0,05$). В то же время у больных с гипербилирубинемией имело место статистически достоверное ($p<0,001$) снижение параметров объемной скорости кровотока на всех этапах определения потокзависимой вазодилатации и в пробе с нитро-

глицерином. Кроме того, отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) утолщение толщины интимы плечевой артерии при проведении гиперемической пробы у этой категории больных. Полученные нами данные, характеризующиеся утолщением интимы сосудов и уменьшением объемной скорости кровотока, вероятно, могут быть связаны с увеличением уровня продуктов воспаления в системном кровотоке, что способствует вазоконстрикции, снижению вазодилатирующего потенциала эндотелия с последующим развитием дисфункции эндотелия при хронических заболеваниях печени.

Выводы

Таким образом, у больных хроническими гепатитами с гипербилирубинемией выявленные утолщения интимы сосудов на всех этапах гиперемической пробы и уменьшение объемной скорости кровотока на всем протяжении определения потокзависимой вазодилатации и в пробе с нитроглицерином при отсутствии других гемодинамических изменений в системном кровотоке указывают на развитие дисфункции эндотелия. Исследования сосудодвигательной функции эндотелия может являться доступным методом в качестве раннего выявления фиброза печени.

Литература

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. СПб.: ТЕЗА, 1996. 306 с.
2. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Вирусные гепатиты. М.: Фолиант, 2006. 192 с.
3. Тухбатуллин М.Г., Джорджикия Р.К., Баширова Д.К., Раимова Р.Ф. Комплексная эхография и прогнозирование течения портальной гипертензии // Эхография. 2001; 1: 14–20.
4. Заднепровская В.В. Отдельные ультразвуковые критерии в оценке венозного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008; 3:108–109.
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. Кулюшина Е.А. Особенности доплерографии при циррозе печени // Диагностика в клинической практике. 2008;1: 29–30.
8. Щекотова А.П., Головский Б.В., Булатова И.А. Роль вазоактивных цитокинов в патогенезе хронических гепатитов // Материалы науч. сессии “Терапия и кардиология”. Пермь. 2006. С. 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. 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.
11. Ющук Н.Д., Маев И.В., Филиппов И.Г. Центральная гемодинамика и портально-печеночный кровоток у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами // Тер. архив 2000; 11:14–18.
12. Фишман Б.Б., Куликов В.Е., Ванин К.Ю. и соавт. Почечная гемодинамика у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Бюллетень сибирской медицины. 2008; 3: 80–85.
13. Шулушко Б.И. Болезни печени и почек. СПб.: Изд-во “Ренкор”: 1995. 480 с.
14. Moore K., Wendon J., Frazer M. et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome // N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1774.
15. Moore K.P., Taylor G.W., Maltby N.H. et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes in hepatorenal syndrome // Hepatology. 1990; 7: 263.
16. Прибылов С.А., Сироткин С.А., Азарова В.А. Эндотелин и эндотелиальная дисфункция у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2006; 1(16):14.
17. Левитан Б.Н., Гринберг Б.А. Особенности портального кровотока при хронических гепатитах и циррозах печени // Визуализация в клинике. 2001. 18 с.
18. 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.
19. 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.
20. Мелькумянц А.М., Балашиов С.А., Хаютин В.М. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелии // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 1992; 6:70–78.