

© Хухліна О.С., Сливка Н.О., Доманчук Т.І., Гінгуляк М.О., 2010

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

ОЦІНКА ПЕЧІНКОВОГО КРОВОТОКУ У ХВОРИХ НА ПОРТАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПРОЯВАМИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЇ

О.С.Хухліна, Н.О.Сливка, Т.І.Доманчук¹, М.О.Гінгуляк²

Кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. О.С.Хухліна), ¹нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С.М.Савенка (зав. – проф. В.М.Пашковський) Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці); ²відділ ультразвукової діагностики Чернівецького обласного медичного діагностичного центру

Резюме. Наведено результати вивчення стану печінкового кровообігу у хворих на портальну гіпертензію на тлі хронічного неалкогольного стеатогепатиту, алкогольного гепатиту та цирозу печінки. Дисбаланс ендотелій-залежних вазоактивних субстанцій у даній категорії хворих є важливою ланкою потенціювання порушень печінкової гемодинаміки та формування підвищеного тиску в системі ворітної вени печінки.

Ключові слова: печінковий кровотік, ендотеліальна дисфункція, портальна гіпертензія.

Останнім часом істотно зростає частота розвитку портальної гіпертензії (ПГ) у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) [1]. Донедавна вважалося, що основною причиною виникнення ПГ є механічна перешкода току крові у ворітній вені внаслідок розростання сполучної тканини в паренхімі печінки. Роль гемодинамічного фактора недооцінена. Стабільність перфузії печінки забезпечує низка факторів, серед яких важливою є регуляторна роль системи монооксиду нітрогену (NO) – природної вазорелаксуючої субстанції, що продукується судинним ендотелієм [2, 3]. Роль ендотелій-залежних факторів у патогенезі багатьох хронічних захворювань вивчається широко, але досі не з'ясований вплив ендотеліальної дисфункції (ЕД) на гемодинаміку печінки та формування ПГ.

Мета дослідження. Вивчити стан печінкового кровоотоку у хворих на ПГ, яка розвинулася на тлі хронічного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), алкогольного гепатиту та цирозу печінки, залежно від ступеня ЕД.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на базі гастроентерологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці.

Обстежено 60 хворих на хронічний активний алкогольний гепатит (ХАГ) та НАСГ з ознаками початкової стадії ПГ (1 група). Для порівняння обстежено 30 хворих на цироз печінки (ЦП) з вираженою ПГ (2 група). Критеріями виключення в обох групах були: наявність серцевої і ниркової недостатності та поєднаних захворювань у стадії декомпенсації, літній вік. Як контроль обстежено 20 практично здорових осіб (табл. 1). Обсяг досліджень включав: загальноклінічні обстеження, фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС), ультрасонографічне дослідження (УЗД) печінки та доплерографічне дослідження печінкового кровоотоку за допомогою 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 впадання у нижню порожнисту вену (НПВ), проводили розрахунок лінійної (V лін.) та об'ємної (Q) швидкостей кровоотоку у СВ, ВВ, НПВ з використанням імпульсно-хвильового датчика 2,5 МГц. Розраховували конгестивний (СІ), ворітно-селезінковий

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих

Групи	Заг. кількість	Стать		Вік (років)	Тривалість захворювання
		чол.	жін.		
Контрольна	20	10	10	40±2,5	-
Перша	60	43	17	41±3,5	8,3±5,5
Друга	30	24	6	40±4,5	3,2±1,5

венозний (ВСВІ), селезінково-судинний (ССІ) та печінково-судинний (ПСІ) індекси [4, 5].

Наявність ЕД оцінювали за вмістом у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) (з реактивом Гріса), рівнем фактора Вілебранда (ФВ), змінами антикоагулянтної та фібринолітичної активності ендотелію (вміст антитромбіну III (АТIII), сумарною (СФА), неферментативною (НФА) та ферментативною (ФФА) фібринолітичною активністю ("Dapush Ltd"). Для визначення ступеня прояву ЕД вивчали показник ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА). ЕЗВД оцінювали за даними тесту Целермаєра-Соренсена (1992) із застосуванням дуплексної ультразвукової доплерографії ПА у стані спокою та під час реактивної гіперемії. Дослідження починали після 10-хвилинного перебування пацієнта у горизонтальному положенні. Діаметр ПА вимірювали датчиком 10 МГц у поздовжньому розрізі на 2-1,5 см вище ліктьового вигину до і після проби з реактивною гіперемією через 30-90 с, для чого накладали манжету сфігмоманометра і накачували її до тиску на 50 мм рт. ст. більше за систолічний АТ. Тривалість фази оклюзії становила 5 хв. Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію на фоні 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". Після перевірки нормальності розподілу та рівності дисперсій у вибірках обчислювали середнє арифметичне та його похибку ($M \pm m$). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значимості, меншому за 0,05. Вірогідність різни-

ці середніх величин незалежних вибірок оцінювали за допомогою *t*-критерію U.Gosset (Student). Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції K.Pearson (*r*), вірогідність якого визначали, порівнюючи розраховані значення *r* з критичними.

Результати дослідження та їх обговорення. При УЗД у хворих 1-ї групи визначалася поліморфна ехографічна картина: структура паренхіми печінки дифузно неоднорідна (вогнища неоднорідності без чітких контурів); ехогенність підвищена рівномірно або нерівномірно; збільшення розмірів печінки не тільки за рахунок правих, але й лівих відділів; капсула диференціюється слабко; нижній край заокруглений, кути тупі; звукопровідність знижена; стоншення або слабка візуалізація діафрагми. На відміну від змін при ХАГ та НАСГ, при ЦП візуалізується нерівність контурів печінки, значне збільшення її розмірів, а вогнища неоднорідності паренхіми чітко окреслені. Спостерігається феномен "дорзального згасання" та "обрубаної" судинної сітки. У всіх хворих відмічалася спленомегалія.

Доплерографічне обстеження у хворих 1-ї групи виявило збільшення параметрів V лін. у ВВ на 16,6% 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 підвищений ($p > 0,05$). ВСВІ знижувався на 13 %, а ПСІ і ССІ підвищені на 14,2 та 18,7 % відповідно ($p > 0,05$). При ехографічному обстеженні візуалізовано такі додаткові ознаки ПГ: портосистемні колатералі у 9 (33,3 %; $p > 0,05$) хворих; потовщення стінки жовчного міхура – у 20 (74 %; $p > 0,05$); помірна спленомегалія – в 11 (40,7 %; $p > 0,05$). У хворих 2-ї групи зареєстровано вірогідне збільшення діаметрів ВВ (на 35,3 %; $p > 0,05$) та СВ (на 52,5 %; $p > 0,05$); зростання СІ на 21,2 % ($p > 0,05$), ПСІ –

Таблиця 2

Показники функціональної активності ендотелію в обстежених хворих

Показники	Групи		
	контрольна, n=20	1-ша, n=60	2-га, 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	91,7±0,70*/**
ФВ, %	102,0±0,76	104,92±1,15	121,64±2,28*/**
СФА мкг азофібрину/1мл/год	11,15±0,23	8,35±0,23*	6,75±0,16*/**
НФА мкг азофібрину/1мл/год	2,49±0,11	1,82±0,05*	1,35±0,09*/**
ФФА мкг азофібрину/1мл/год	8,66±0,13	6,53±0,14*	5,4±0,12*/**

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показниками контрольної групи ($p>0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками першої групи ($p>0,05$).

на 28,9 % ($p>0,05$), ССІ – на 45,5 % ($p>0,05$); зниження параметрів V лін. у ВВ в порівнянні з 1-ю групою – на 48,1 % та контролем – на 31,5 % ($p<0,05$). Q у ВВ зменшувалася на 38,3 та 11,3% відносно 1-ї та контрольної груп відповідно ($p<0,05$); Q у СВ зростала на 52,2% відносно 1-ї та контрольної груп ($p<0,05$). У 100% хворих 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, розміщені на рівні слизової оболонки, що характерно для ПГ I ступеня. У всіх хворих 2-ї групи ендоскопічно визначалися ознаки ПГ 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 контрольної (на 46,9 %) груп ($p<0,05$). Аналогічні тенденції виявлені при дослідженні гемореологічних властивостей ендотелію – вірогідне зниження СФА: у хворих 1-ї групи – на 25,1 % у порівнянні з нормою ($p<0,05$), у хворих 2-ї групи – на 39,5 та 19,2 % у порівнянні з контролем та першою групою відповідно ($p<0,05$). Показники НФА та ФФА у 1-й групі були нижчими, ніж у контрольній (на 26,9 та 24,6 % відповідно; $p<0,05$), у 2-й групі – нижчими, ніж у контрольній (на 45,8 та 37,6 %

відповідно) і 1-й групах (на 25,8 та 14,5 % відповідно). В обстежених 1-ї групи рівень АТIII та ФВ змінювався по відношенню до контрольної групи незначно ($p>0,05$). У хворих 2-ї групи визначалося вірогідне зниження вмісту в крові АТIII (на 3,6 та 3,1 % відносно контрольної та 1-ї груп відповідно) та підвищення рівня ФВ (на 19,3 та 15,9 % відносно контрольної та 1-ї груп відповідно) (табл. 2).

При УЗД ПА у хворих 1-ї групи визначалося зменшення ЕЗВД – $7,3\pm 0,18\%$ ($12,9\pm 0,22\%$ – у контролі; $p<0,05$). У 82 % пацієнтів 2-ї групи показник ЕЗВД становив тільки $5,4\pm 0,15\%$, що статистично вірогідно менше, ніж у 1-й та контрольній групах ($p<0,05$). У 18 % хворих 2-ї групи при проведенні проби з реактивною гіперемією спостерігалася парадоксальна вазоконстрикторна реакція, що свідчить про виражену дисфункцію ендотелію. Аналіз одержаних результатів показав наявність зворотного кореляційного зв'язку між ступенем ПГ та рівнем NO у плазмі крові (коефіцієнт кореляції = $-0,87$), а також між ступенем ПГ та показником ЕЗВД (коефіцієнт кореляції = $-0,54$) високого ступеня вірогідності, що свідчить про важливу патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції у розвитку та прогресуванні ПГ.

Висновки та перспективами подальших досліджень. 1. У хворих на портальну гіпертензію мають місце прояви ендотеліальної дисфункції, які посилюються із зростанням ступеня тяжкості захворювання. 2. Дисбаланс ендотелій-залежних вазоактивних субстанцій є важ-

ливою ланкою потенціювання порушень печінкової гемодинаміки та формування підвищеного тиску у системі ворітної вени на тлі хронічного ураження печінки. 3. Перспективним вида-

ється пошук медикаментозних засобів для корекції ендотеліальної дисфункції з метою підвищення ефективності комплексного лікування хворих на портальну гіпертензію.

Література

1. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О.Я.Бабак // Суч. гастроентерол. – 2006. – № 6. – С. 4-9.
2. Rajeshwar P. The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension / P.Rajeshwar, V.Balasubramaniyan, R.Jalan // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, № 3. – P. 943-946.
3. Rodrigues-Vilarrupa A. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension / A.Rodrigues-Vilarrupa, M.Fernandez J.Bosh // *Ann. of Hepatol.* – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 28-36.
4. Медведєв В.С. Ультразвукова доплерографія в діагностиці синдрому портальної гіпертензії у хворих з цирозом печінки / В.Медведєв, О.Калимон // *Промен. діагн., промен. тер.* – 2006. – № 3. – С. 15-21.
5. Пащенко И.В. Возможности динамического контроля за уровнем портального давления методом ультразвуковой доплеросонаграфии при хронических гепатитах / И.Пащенко, В.Куликов, М.Визе-Хрипунова // *Клин. мед.* – 2006. – Т. 84, № 1. – С. 38-41.

ОЦЕНКА ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВотоКА У БОЛЬНЫХ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ЯВЛЕНИЯМИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Резюме. Приведены результаты изучения функционального состояния эндотелия у больных портальной гипертензией на фоне хронического неалкогольного стеатогепатита, алкогольного гепатита и цирроза печени. Дисбаланс эндотелий-зависимых вазоактивных субстанций у данной категории больных является важным звеном потенцирования нарушений печеночной гемодинамики и формирования повышенного давления в системе воротной вены печени.

Ключевые слова: печеночный кровоток, эндотелиальная дисфункция, портальная гипертензия.

AN ESTIMATION OF THE HEPATIC BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION AND MANIFESTATIONS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Abstract. The results of studying the state of the hepatic blood circulation in patients with portal hypertension with underlying chronic nonalcoholic stitohepatitis, alcoholic hepatitis and liver cirrhosis have been presented. Imbalance of endothelium-dependent vasoactive substances in this particular cohort of patients is an important component of potentiating disorders of the hepatic haemodynamics and forming high pressure in the system of the portal vein of the liver.

Key words: hepatic blood flow, endothelial dysfunction, portal hypertension.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 01.04.2010 р.

Рецензент – проф. О.І.Федів (Чернівці)