

СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Т. Морозова, кандидат медицинских наук,
И. Гришина, доктор медицинских наук, профессор
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: t_moroz2012@mail.ru

Показано, что при вирусном циррозе печени чаще, чем при хроническом гепатите, ассоциированном с HBV-, HCV-инфекцией, регистрируется меньший дилатирующий ответ эндотелия при пробе с реактивной гиперемией, что, вероятно, связано с более глубокими органическими изменениями в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, увеличением ее жесткости и нарушением эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, дисфункция эндотелия, эндотелин-1.

В последние десятилетия отмечается рост хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) вирусной этиологии [1, 2]. В патогенезе хронического гепатита (ХГ) и прогрессировании его в цирроз печени (ЦП) большое значение имеет нарушение внутripеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункцией эндотелия [3–7]. При развитии портальной гипертензии внутripеченочная, а также периферическая артериальная система находятся под влиянием повышенного уровня эндогенных вазоактивных субстанций, в частности оксида азота [1, 8, 9].

В развитии многих патологических состояний роль дисфункции эндотелия очевидна; многие исследователи объясняют развитие структурно-функциональных изменений артериальной системы имеющейся эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки [3, 10, 11]. Противоречивы сведения о влиянии давления потока на диаметр и толщину стенки артерий мышечного типа. Доказано, что растяжение артерий приводит к констрикторным реакциям гладкомышечных клеток артерий и утолщению стенки [7]. С другой стороны, есть сведения, что динамическое растяжение стенки способно изменить синтез и выделение оксида азота эндотелиальными клетками сосудов, приводит к снижению констрикторных и увеличению дилататорных реакций сосудов [10].

Дисфункция эндотелия с дефицитом оксида азота, повышением экспрессии эндотелиальных факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда и, таким образом, способствовать развитию и прогрессированию патологических состояний [8, 12].

Целью данного исследования было изучить особенности ремоделирования сосудистой стенки плечевой артерии и функции эндотелия у больных ХГ и ЦП, ассоциированными с НВВ- и НСВ-инфекцией.

Под наблюдением находились 143 пациента (71 мужчина и 72 женщины в возрасте от 20 до 53 лет): у 73 из них в соответствии с существующей классификацией был установлен ХГ вирусной этиологии, у 70 – ЦП В и С. У 16,5% больных ХГ степень активности патологии была минимальной, у 53,4% – умеренной и у 30,1% – высокой. Согласно классификации Чайлд–Пью, распределение больных ЦП по тяжести течения было следующим: класс А установлен у 21 (30%), В – у 33 (47,1%) и С – у 16 (22,9%) обследованных. Контрольную группу составили 50 практически здоровых; группы были сопоставимы по полу и возрасту обследованных.

Кровь на маркеры вирусного гепатита В и С исследовали методом твердофазного иммуоферментного анализа с помощью тест-систем Roche diagnostic systems, полимеразную цепную реакцию НСВ RNA и НВВ DNA выполняли с использованием диагностических наборов фирмы «Литех» (Москва). Для гистоморфологической верификации диагноза всем больным проведена пункционная биопсия печени по Mengini, степень активности оценивали по R. Knodell с использованием полуколичественного метода определения индекса гистологической активности.

Для изучения особенностей ремоделирования сосудистого русла и оценки функции эндотелия периферических артерий выполняли дуплексное сканирование плечевой артерии с тестом эндотелийзависимой вазодилатации по методике, предложенной D. Celermajer, в модификации О.В. Ива-

новой [13, 14]. УЗИ осуществляли на аппарате Vivid 7 (GE, США) датчиком с частотой 7,5 МГц. Определяли базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемии (РГ) в плечевой артерии, была 5-минутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии измеряли диаметр после реперфузии в фазу диастолы. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали как разницу диаметров на фоне РГ и исходного. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне РГ в пределах $\geq 10\%$ от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикцию считали патологическими изменениями, свидетельствовавшими о снижении вазомоторной функции эндотелия. Определяли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ, мм) плечевой артерии, конечную диастолическую скорость кровотока (EDV, см/с) и пульсационный индекс (PI, усл. ед.).

Для стандартизации результатов пробы вычисляли показатель напряжения сдвига на эндотелии (τ), который позволяет учитывать выраженность дилататорной реакции в зависимости от силы гемодинамического удара. Напряжение сдвига на эндотелии вычисляли по формуле:

$$\tau = 4 \times \eta \times V / d,$$

где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз); V – максимальная скорость кровотока, см/с; d – диаметр артерии, мм. По этой же формуле рассчитывали исходное напряжение сдвига τ_0 и напряжение сдвига при проведении пробы – τ_1 [15].

Изучали эндотелийнезависимую вазодилатацию в пробе с нитроглицерином. После возвращения диаметра артерии к исходному (приблизительно через 7–10 мин) пациент сублингвально получал нитроглицерин в дозе 0,25 мг. Реакцию на нитроглицерин рассчитывали как разницу диаметров (%) на 1 и 5-й минуте после приема препарата. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне приема препарата $\geq 10\%$ от исходного диаметра; меньшее значение считали патологическим, свидетельствовавшим о снижении эндотелийнезависимой вазодилатации. Одновременно оценивали начальную скорость кровотока и ее увеличение в ответ на пробу РГ [15].

Уровень эндотелина-1 (ЭТ1) в плазме крови изучали иммуоферментным методом с помощью набора реактивов Endotelin (Biomedica, Австрия).

Таблица 1
Особенности внутрисосудистого кровотока и параметров ремоделирования плечевой артерии у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

Показатель	Группа контроля	ХГ	ЦП
Диаметр плечевой артерии, мм	3,80±0,04	3,86±0,03	4,10±0,06
ТИМ, мм	0,32±0,04	0,40±0,05	0,45±0,06
EDV, см/с	3,41±0,42	2,45±0,35	1,51±0,34
PI, усл. ед.	4,92±1,73	6,56±2,17*	7,62±1,55**

Примечание. * – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ** – между группами больных; в остальных случаях $p < 0,001$.

Таблица 2
Результаты теста эндотелийзависимой вазодилатации и показателей ЭТ1 в плазме крови у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

Показатель	Группа контроля	ХГ	ЦП
Диаметр плечевой артерии, мм: исходный	3,80±0,04	3,86±0,03	4,10±0,06
после окклюзии, мм	4,72±0,03	4,15±0,05	4,29±0,04
Потокзависимая дилатация, %	24,21±1,32	7,51±1,26	4,63±1,34
Начальная скорость кровотока, см/с	47,23±5,54	35,87±2,64	32,74±1,47
Гиперемия увеличения кровотока, %	135,81±15,93	204,03±14,16	138,25±15,08*
ЭТ1, фмоль/мл	0,22±0,02	0,41±0,04	0,64±0,03**

Примечание. * – $p > 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,01$ при сравнении между группами больных; в остальных случаях $p < 0,001$.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием программ MedCalc, Statistica 6.0. Отсутствие значимых отличий распределения от нормального, установленное с помощью теста Колмогорова–Смирнова, позволило использовать t-критерий Стьюдента для определения статистической значимости различий. Результаты представлены как $M \pm m$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При изучении особенностей ремоделирования плечевой артерии у пациентов с ХГ и ЦП наблюдалось утолщение комплекса интима–медиа плечевых артерий, выраженное в большей степени при ЦП, что в сочетании с умеренной дилатацией, снижением скорости кровотока в диастолу и повышением пульсационного индекса указывает на более существенные структурные изменения сосудистой стенки плечевой артерии у данной категории больных (табл. 1).

Результаты исследования эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов у больных ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV- и HCV-инфекцией, представлены в табл. 2.

Исследование сосудодвигательной реакции у пациентов контрольной группы показало, что компрессионная проба с последующим восстановлением кровотока в плечевой артерии приводила к увеличению ее просвета с $3,80 \pm 0,04$ мм до $4,72 \pm 0,03$ мм (на $24,21 \pm 1,32\%$ по сравнению с исходным диаметром).

У пациентов с ХГ и ЦП была выявлена эндотелиальная дисфункция. Так, проба реактивной гиперемии не вызывала выраженной дилататорной реакции сосудов. У больных ХГ дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии возникала при возобновлении кровотока после окклюзии в каждом 2-м случае (50,7%), но при этом прирост диаметра плечевой артерии составил $7,51 \pm 1,26\%$, т.е. был достоверно меньше, чем в контроле ($p < 0,001$). Отсутствие реакции на пробу РГ установлено в 13,7%, а вазоконстрикторная реакция сосуда – в 35,6% случаев. У пациентов с ЦП дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии отмечена при пробе РГ в каждом 3-м случае (32,9%), при этом прирост диаметра плечевой артерии составил $4,63 \pm 1,34\%$, что достоверно меньше ($p < 0,001$), чем в контроле и у пациентов с ХГ. Отсутствие реакции на пробу РГ наблюдалось в 10% случаев, а вазоконстрикторные реакции встречались достоверно чаще – в 57,1% ($p < 0,05$).

Обращал на себя внимание и тот факт, что в ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе на $135,81 \pm 15,93\%$ диаметр плечевой артерии увеличился на $24,21 \pm 1,32\%$. У больных ХГ скорость кровотока была достоверно выше на $204,03 \pm 14,16\%$, а диаметр артерии увеличился лишь на $7,51 \pm 1,26\%$. Таким образом, при увеличении скорости кровотока в пробе постокклюзионной РГ у больных ХГ не происходило соразмерного возрастания эндотелийзависимой вазодилатации. Это также может свидетельствовать о неполноценной вазодилатационной реакции плечевой артерии в ответ на РГ.

У пациентов с ЦП не обнаружено достоверных различий в изменении скорости кровотока во время РГ по сравнению с контролем, одна-

ко диаметр артерии увеличился достоверно меньше – на $4,63 \pm 1,34\%$ ($p < 0,001$), что указывает на более глубокие органические изменения в сосудистой стенке и выраженные нарушения в эндотелийзависимых механизмах регуляции тонуса сосудов.

Таким образом, показатели вазомоторной функции эндотелия по данным пробы с РГ оказались достоверно понижены (по сравнению с контролем) у пациентов как с ХГ, так и (в большей степени) с ЦП. Об этом свидетельствовал и регистрируемый у каждого 3-го пациента с вирусным ЦП (32,9%) инерционный тип вазомоторной реакции, тогда как у пациентов с ХГ этот тип реакции встречался достоверно реже – лишь в 17,8% случаев ($p < 0,05$).

Анализируя плазменную концентрацию ЭТ1 у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии, можно констатировать элевацию этого пептида. Так, если в контрольной группе (нормальная эндотелиальная функция) уровень ЭТ1 составил $0,22 \pm 0,02$ фмоль/мл, то у пациентов с ХГ (преимущественно неполноценная вазодилатационная реакция плечевой артерии по результатам пробы РГ) концентрация пептида оказалась достоверно выше – $0,41 \pm 0,04$ фмоль/мл ($p < 0,001$). У больных вирусным ЦП с более выраженной эндотелиальной дисфункцией, имеющих как неполноценную вазодилата-

Реклама

НЕРВО-ВИТ

ИСТОЧНИК СПОКОЙСТВИЯ

Впервые в мире создано седативное средство на основе СИНЮХИ ГОЛУБОЙ.

Синюха голубая – редкое лекарственное растение, по седативному действию превосходит валериану в 8–10 раз!!!

В фармакопею страны синюха голубая вошла давно, но не использовалась по причине редкости произрастания. Фирме «ПАРАФАРМ» впервые удалось создать плантации синюхи голубой в экологически чистом районе Пензенской области около сел Кулясово и Мамадыш.



Состав:

- Синюха голубая: корни и корневища;
- Валериана: корни и корневища;
- Трава пустырника сердечного;
- Мелисса: трава;
- Витамин С.

Аналогов по седативному действию в мире нет!!!

WWW.SECRET-DOLGOLET.RU

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

СРП № 0117/08.08.001.04-003.03.15 от 28.02.2015 г.

Показатель напряжения сдвига на эндотелии (τ) при проведении пробы постокклюзионной РГ у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

Таблица 3

Показатель	Группа контроля	ХГ	ЦП
τ_0	0,42±0,12	0,40±0,10*	0,29±0,13
τ_1	0,37±0,17	0,33±0,15*	0,23±0,14

Примечание. * – $p > 0,05$ по сравнению с контролем; в остальных случаях $p < 0,001$.

ционную реакцию плечевой артерии, так и достоверно чаще регистрируемую парадоксальную вазоконстрикцию артерии, уровень ЭТ1 составил $0,64 \pm 0,03$ фмоль/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и у пациентов с ХГ ($p < 0,01$).

Таким образом, при вирусном ХГ чаще отмечаются случаи неполной вазодилатации в ответ на РГ, при этом нарушение реакции сосудов, очевидно, связано с изменением влияния на гладкомышечные клетки сосудистой стенки эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов. У пациентов с ЦП при сохранении разнонаправленности эндотелийзависимых ответных реакций сосудов на пробу РГ происходит достоверное увеличение вазоконстрикторных реакций. Возможно, это связано с нарушением баланса влияний на сосудодвигательный аппарат со стороны оксида азота и ЭТ1 с преобладанием воздействия последнего [11]. Учитывая это, а также редуцирование эндотелийзависимых вазодилаторных реакций сосудов на пробу РГ, можно предположить, что продукция оксида азота в стенке сосудов у больных ЦП недостаточна для компенсации возрастающих воздействий ЭТ1. Это свидетельствует о существенных нарушениях в эндотелийзависимых механизмах регуляции тонуса сосудов, а достоверно чаще регистрируемые вазомоторные реакции инерционного типа при ЦП указывают на выраженные структурно-функциональные изменения стенок артерий мышечного типа.

Об этом свидетельствовали и значения в клинических группах показателя τ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у пациентов с ЦП оказалась исходно понижена по сравнению как с контролем, так и с показателями у больных ХГ ($p < 0,001$). Важно отметить, что к 5-й минуте исследования выявленные тенденции сохранялись.

У больных ЦП, ассоциированным с HBV- и HCV-инфекцией, чаще, чем при ХГ, регистрировался меньший дилатирующий ответ эндотелия при пробе с постокклюзионной РГ. Это, по-видимому, связано с более глубокими органическими изменениями в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, увеличением ее жесткости и нарушением эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов.

Таким образом, у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, по данным пробы с постокклюзионной РГ, развивалась эндотелиальная дисфункция. При этом более высокая жесткость сосудистой стенки, а также большее снижение вазомоторной функции эндотелия и чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии при вирусном ЦП, чем при

хронических вирусных гепатитах, указывают на более выраженное у данной категории больных ремоделирование сосудистого русла периферических артерий.

Литература

1. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / СПб: Диалект, 2005; 864 с.
2. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / М.: ГОУ ВУНМЦ МЗРФ, 2003; 384 с.
3. Булатова И.А., Щекотов В.В., Щекотова А.П. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009; 3 (19): 42–6.
4. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2005; 4: 6–12.
5. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. – 2003; 7: 1–10.
6. Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2002; 4: 50–4.
7. Newby D., Hayes P. Hyperdynamic circulation in liver cirrhosis: not peripheral vasodilatation but splanchnic steal // QJM. – 2002; 95: 827–30.
8. Щекотова А.П., Туев А.В., Щекотов В.В. и др. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени // Казанский мед. журнал. – 2010; 2: 143–8.
9. Helmy A., Newby D., Jalan R. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patients with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide // Gut. – 2003; 52: 410–5.
10. Мельникова Л.В. Структурно-функциональные свойства артерий мышечного типа при артериальной гипертензии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед. науки. – 2011; 2 (18): 3–10.
11. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / СПб: СПбГМУ, 2003; 184 с.
12. Hon W., Lee V., Khoo H. et al. Nitric oxide in liver diseases // Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 2002; 962: 278–95.
13. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. – 1997; 7: 41–6.
14. Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992; 340: 1111–5.
15. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология / М.: Реальное время, 2003; 322 с.

PERIPHERAL ARTERIES IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY

T. Morozova, Candidate of Medical Sciences; Professor I. Grishina, MD
Ural State Medical University, Yekaterinburg

A reactive hyperemia test was shown to record a lower endothelial dilatory response in viral cirrhosis more frequently than in HBV- and HCV-infection-related chronic hepatitis, which is likely to be associated with severer organic changes in the smooth muscle cells of the vascular wall, with its stiffness and impaired endothelium-dependent mechanisms for regulation of vascular tone.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, endothelial dysfunction, endothelin-1.