

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, синдром портальной гипертензии.

Key words: alcoholic cirrhosis of liver, syndrome of portal hypertension.

Стаття надійшла 12.04.10

УДК 616.36-004-06:[616.149-008.341.1+616.61-008.64]

ВИЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СУДИН У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ГЕПАТОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ ІІ ТИПУ

Є.С. Сіряк, Х.В. Фурько, В.А. Рудин, Е.И. Архип
Ужгородський національний університет, медичний факультет, м.Ужгород

Наведено результати обстеження 121 хворих на цирроз печінки з портальною гіпертензією та гепаторенальним синдромом ІІ типу. Для дослідження вазорегуляторної функції судинного ендотелію хворим проведено визначення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії. Доведено доцільність визначення індекса Пурсело та Гослінга, як ефективного неінвазивного методу оцінки ендотеліальної дисфункції у хворих на цирроз печінки із гепаторенальним синдромом.

Ключові слова: цирроз печінки, портальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція.

Сьогодні широко вивчається роль ендотелій-залежних факторів у патогенезі багатьох хронічних захворювань, але не з'ясованим залишається вплив ендотеліальної дисфункції (ЕД) на стан гемодинаміки печінки та формування портальної гіпертензії (ПГ) [3].

Ангіоархітектоніка печінки унікальна, вона об'єднує портальну і кавальну венозні, артеріальну, лімфатичну і біліарну системи в єдине ціле. Крім цього, істотну роль при хронічному дифузному ураженні печінки грають різні артеріовенозні і веновенозні колатералі. Печінкова гемодинаміка надзвичайно чутлива до будь-якої дії на організм, а її первинні порушення можуть впливати на функцію різних органів і систем.

При печінковій дисфункції і ПГ ефективний циркуляційний об'єм знижується вторинно до підвищення спланхнічного кровонаповнення внаслідок підвищення опору плинку крові через циротичну печінку і вазодилатації у системній і вісцеральній циркуляції через збільшення продукції судиннорозширюючих медіаторів. Низький ефективний циркуляційний об'єм стимулює барорецептори з наступним компенсаційним активуванням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і неосмотичним вивільненням вазопресину. Це призводить до гіпердинамічної циркуляції з підвищенням серцевого викиду, зниженням системного судинного опору, гіпотензією і компенсаторним звуженням ниркових судин. З погіршенням перебігу цирозу печінки (ЦП) спланхнічна вазодилатація викликає хибне коло, яке підтримує системне розширення судин і ниркову вазоконстрикцію, що в свою чергу, являється одним з ключових моментів виникнення такого важкого ускладнення, як гепаторенальний синдром (ГРС), в якому задіяні різноманітні фактори регуляції функції ендотелію [1].

Можливість неінвазивного визначення стану ендотелію периферичних судин з використанням механічної стимуляції синтезу і виділення ендотелійдилатуючого фактору потоком крові стали значним прогресом у визначенні патофізіології розвитку ГРС. Для вивчення змін діаметру судин і швидкості току крові у відповідь на підвищення тиску потоку крові (ендотелійзалежна дилатація) використовують ультразвукове дослідження [2,4,5].

Мета роботи – вивчити вазорегуляторні функції судинного ендотелію у хворих на цирроз печінки з портальною гіпертензією та гепаторенальним синдромом ІІ типу.

Матеріали та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 121 хворих на декомпенсований ЦП з ПГ, які лікувалися у хірургічній клініці, відділенні анестезіології та інтенсивної терапії та гастроентерології ЗОКЛ ім. Андрія Новака м.Ужгорода.

Серед 121 обстежених хворих чоловіків було 74 (61%), віком $48,3 \pm 6,2$ років, жінок було - 47 (39%), віком $49,9 \pm 8,7$ років. Хворих розподілили на дві груп: в І групу ввійшло 85 пацієнтів на ЦП із ПГ та ГРС ІІ типу, в ІІ групу - 36 хворих на ЦП із ПГ без ГРС. Контрольну групу склали 20 фактично здорових осіб у віці від 19 до 56 років, середній вік яких складав $38,2 \pm 1,8$ років. Серед них чоловіків було 11 (55%), жінок - 9 (45%). Діагноз ЦП виставлявся з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) та

інструментальних методів дослідження (УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС верхніх відділів шлунково-кишкового тракту).

ГРС виставлявся згідно діагностичних критеріїв по V.Arroyo і ін., 1996р., в модифікації L.Dagner, K.Moore, 2001 (зменшення клубочкової фільтрації, підвищення рівня сироваткового креатиніну, наявність рефрактерного асцити, протеїнурії). Ультразвукову оцінку стану судин та органів гепатобіліарної системи проводили на апараті HDI-1500 (США), з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 мГц.

Для визначення ступеня прояву ЕД визначали показник ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА). Для отримання зображення правої ПА, вимірювання її діаметру, швидкості кровотоку та індексів Пурсело (RI) та Госінга (PI) проводили дуплексну ультразвукову доплерографію (HDI-1500, США). Для вивчення функції ендотелію проводили пробу із тимчасовою компресією: навколо плеча накладали манжету сфігмоманометра, качаючи її до тиску на 50 мм.рт.ст. вище систолічного артеріального тиску (АТ) і залишали в такому положенні 5 хв, після чого проводили швидку раптову декомпресію. В перші 15 сек. вимірювали швидкість потоку крові. Зміни діаметру за 60 сек. після реактивної гіперемії оцінювали у відсотковому співвідношенні до вихідної величини. Також визначали наступні величини:

RI (Resistivity Index, індекс Пурсело) - індекс судинного опору -

$$RI = (V_{systolic} - V_{diastolic}) / V_{systolic}$$

$V_{systolic}$ - максимальна систолічна швидкість, $V_{diastolic}$ - максимальна діастолічна швидкість, Індекс Пурсело відображає стан мікроциркуляторного русла (тонус, стан стінки артеріол і капілярів). В нормі складає 0,5-0,75. Збільшення індексу вказує на зростання периферичного опору кровотоку, а його зменшення - на його зниження.

PI (Pulsatility Index, індекс Гослінга) - індекс пульсації

$$PI = (V_{systolic} - V_{diastolic}) / TAV$$

$V_{systolic}$ - максимальна систолічна швидкість, $V_{diastolic}$ - максимальна діастолічна швидкість TAV - усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку. Індекс пульсації опорядковано відображає стан опору кровотоку, є більш чутливішим показником, ніж RI, оскільки в розрахунках використовується TAV, яка раніше реагує на зміну просвіту і тону судини, ніж $V_{systolic}$. В нормі складає 1,2-1,5 [2,3].

Результати дослідження та їх обговорення. Клінічно у всіх обстежених хворих спостерігали ознаки астеновегетативного, диспептичного та больового синдромів. Також виявляли лабораторні ознаки цитолітичного, холестатичного і мезенхімно-запального синдромів. При ендоскопічному обстеженні у всіх обстежених хворих спостерігали варикозно змінені вени стравоходу II та III ступені, запальні зміни верхніх відділів травного каналу та ознаки рефлюксної хвороби. Ендоскопічні ознаки портальної гастропатії були наявні у всіх хворих обох груп. Прояви гастроєзофагальної рефлюксної хвороби спостерігали у 100% хворих обох груп, із проявами вираженого езофагіту у 82 (96%) хворих I та у 31 (86%) хворих II групи і гастриту у 68 (80%) хворих I та у 25 (69%) хворих II групи, а також у 49-50% хворих виявили дуоденогастральний рефлюкс із проявами дуоденіту у 55-56% випадків. Частота та характер варикозно розширених вен (ВРВ) стравоходу та шлунка у обстежених хворих наведено у табл.1.

Таблиця 1

Частота виявлення ВРВ стравоходу та шлунка у хворих на ЦП

| ФЕГДС ознаки: | Хворі на ЦП | |
|------------------------------|----------------|-----------------|
| | I група (n=85) | II група (n=36) |
| - ВРВ стравоходу II ступені | 18 (21%) | 9 (25%) |
| - ВРВ стравоходу III ступені | 42 (49.5%) | 16 (44%) |
| - ВРВ шлунка | 25 (29.5%) | 11 (31%) |

У хворих обох груп майже з однаковою частотою спостерігали зміни варикозно розширених судин. У 100% хворих обох груп виявили ВРВ стравоходу. У жодного пацієнта не спостерігали ВРВ стравоходу I ступені. Частіше спостерігали ВРВ стравоходу III ступені (у 49,5% хворих I та у 44% хворих II групи) та ВРВ шлунка (29,5-31%). ВРВ стравоходу II ступені діагностували у 21-25% хворих (табл.1). Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП розподілили по класам важкості за Child-Pugh. В клас А не віднесено жодного обстеженого хворого (стадія компенсації), в клас В увійшло – 31 (36%) хворих I та 11 (31%) хворих II групи (стадія субкомпенсації), в клас С - 54 (64%) хворих I та 25 (69%) хворих II групи (стадія декомпенсації).

У всіх хворих на ЦП із ГРС (I група) діагностовано артеріальну гіпотензію або тенденцію до зниження АТ. Середній систолічний АТ для них складав $82,2 \pm 9,4$ мм.рт.ст., середній діастолічний АТ

– 56,9±5,8 мм.рт.ст. У хворих II групи АТ був в межах норми і коливався від 132,8±3,3 мм.рт.ст. (систоличний АТ) та 79,6±6,5 мм.рт.ст. (діастолічний АТ). Паралельно з цим спостерігали підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) до 92,6±8,2 за 1 хвилину у хворих на ЦП із ГРС II типу. Результати наведені в табл.2.

Таблиця 2

Характеристика хворих I групи на цироз печінки із ГРС II типу

| Показники | Хворі на ЦП із ГРС (n= 85) |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Рівень креатиніну (мкмоль/л) | 235,5 ± 8,6 |
| Рівень сечовини (ммоль/л) | 22,1 ± 0,35 |
| Середній добовий діурез (мл/добу) | 572,6 ± 48,8 |
| Наявність напруженого асцити | 54 |
| Середній систолічний АТ (мм.рт.ст.) | 82,2 ± 9,4 |
| Середній діастолічний АТ (мм.рт.ст.) | 56,9 ± 5,8 |
| ЧСС (за 1 хвилину) | 92,6 ± 8,2 |

Рефрактерний асцит діагностували у 54 обстежених хворих з I групи, при цьому середній добовий діурез складав 572,6±48,8 мл/добу. Зменшення діурезу паралельно супроводжувалося підвищенням рівня креатиніну та сечовини у крові до 235,5±8,6 мкмоль/л та 22,1±0,35 ммоль/л відповідно, що вказує на погіршення функції нирок у хворих на ЦП із ГРС. Погіршення функції нирок у обстежених хворих на ЦП було пов'язано з неконтрольованою діуретичною терапією та кровотечею з ВРВ стравоходу та шлунка. При доплерографічному обстеженні у хворих на ЦП виявили достовірно ширший діаметр ПА, як в I групі (0,42±0,2 см), так і в II групі (0,44±0,5 см), порівняно з контрольною групою (0,36±0,5 см) - p<0,05. Також спостерігали гіперергічну реакцію у відповідь на оклюзію – приріст діаметру ПА на 7,6±0,5% для хворих I групи із ГРС та на 10,3±0,7% для хворих на ЦП без ГРС. Але ці показники були менш виражені, ніж у контрольній групі (14,2±0,25%). У 16% хворих I та у 33% хворих II групи при проведенні проби з реактивною гіперемією виявили парадоксальну вазоконстрикторну реакцію, що вказує на виражену дисфункцію ендотелію у даного контингенту пацієнтів.

Таблиця 3

Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ЦП

| Показники: | Контрольна група | Хворі на ЦП | |
|------------------------------------|------------------|-------------|---------------|
| | | I група | II група |
| Діаметр ПА, см | 0,36 ± 0,5 | 0,42 ± 0,2* | 0,44 ± 0,5* |
| Швидкість кровотоку по ПА, см/сек. | 98,3 ± 5,3 | 72,4 ± 6,6* | 76,3 ± 8,5* |
| RI | 0,71 ± 0,03 | 0,5 ± 0,02* | 0,98 ± 0,05** |
| PI | 1,4 ± 0,5 | 5,4 ± 1,2** | 2,1 ± 0,9* |

Примітка: показники статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи - *(p<0,05); показники I групи статистично достовірно відрізняються від показників II групи - **(p<0,05).

Аналіз отриманих результатів показав, що швидкість кровотоку по ПА у хворих на ЦП із ГРС II типу є зниженим порівняно із хворими на ЦП без ГРС та контрольною групою і складає 72,4±6,6 см/сек. Індекс Пурсело (RI) або індекс судинного опору, що відображає стан опору кровотоку дистальніше місця вимірювання, у обстежених хворих на ЦП без ГРС був достовірно вищим (табл.3) і складав 0,98±0,05, що свідчить про зростання периферичного опору у даній групі пацієнтів. У хворих на ЦП із ГРС отримали зовсім протилежний результат, а саме, зниження RI до 0,5±0,02, що вказує на зниження опору судин, яке являється одним з основних патогенетичних ланок розвитку гепаторенального синдрому. Індекс Гослінга (PI) або індекс пульсації, що відображає пружно-еластичні властивості артерій був підвищений в обох групах хворих на ЦП. Максимальні показники зафіксували в групі хворих на ЦП із ГРС (5,4±1,2), що вказує на пониження еластичності судинної стінки. Отже, доведено наявність ознак пошкодження ендотелію, а саме порушення вазорегулюючої активності судинної стінки у хворих на цироз печінки із портальною гіпертензією та гепаторенальним синдромом II типу. Ендотеліальна дисфункція являється одним з ранніх ознак важких форм ураження судин при хронічних дифузних захворюваннях печінки, тому рання її діагностика сприяє підбору оптимальних методів лікування для профілактики виникнення ускладнених форм даної патології. Також виявлено діагностичну доцільність визначення індексу Гослінга та Пурсело в диференціальній діагностиці порушення кровообігу у хворих на цироз печінки та можливість прогнозування порушення опору судин, що являється ключовим моментом у розвитку ГРС.

Висновки

1. Індекс Пурсело та Гослінга являються ефективним неінвазивним методом оцінки ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки.

2. У хворих на цироз печінки спостерігається порушення вазорегулюючої активності судинної стінки. У хворих на ЦП із ГРС спостерігається зниження судинного опору, що являється одним з основних патогенетичних механізмів формування гепаторенального синдрому при цирозі печінки.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку: Проведення подальших досліджень з метою уточнення та корекції патогенетичних механізмів формування ендотеліальної дисфункції у хворих з портальною гіпертензією на фоні цирозу печінки із гепаторенальним синдромом.

Література

1. Декомпенсований цироз печінки / [Русин В.І., Сипливий В.О., Русин А.В. та ін.]. – Ужгород: - 2006. - 229 с.
2. Орехова Л.Ю. Тезиси докладов научно-практической конференции: Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике / Орехова Л.Ю., Лукавенко А.В., Лукавенко А.А. // Санкт-Петербург. 2004. С. 57-60.
3. Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy / Cooke J.P. // Vase. Med. 2000; 5: 49-53.
4. Sharma R. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 / Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. // Int. J. Cardiol. 2000; 72: 175-186.
5. Michel J.B. Nitric Oxide and cardiovascular homeostasis / Michel J.B. // Firenze: Menarini International, 1999: 31.

Реферати

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ II ТИПА

Сирчак Е.С., Футко К.В., Русин В., Архий Э.Й.

Приведены результаты обследования 121 больных циррозом печени с портальной гипертензией и гепаторенальным синдромом II типа. Для исследования вазорегуляторной функции сосудистого эндотелия больным проведено определение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии. Доказана целесообразность определения индекса Пурсело и Гослинга, как эффективного неинвазивного метода оценки эндотелиальной дисфункции у больных циррозом печени с гепаторенальным синдромом.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Стаття надійшла 19.04.10

DETERMINATION OF ENDOTELIAL DISFUNCTION OF VESSELS AT PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION AND HEPATORENAL SYNDROME II TYPE

Sirchak E.S., Futko H.V., Rusin V.I., Arhij E.J

The results at 121 patients with liver cirrhosis and portal hypertension and hepatorenal syndrome of II type are inspected. For research of vasoregulation function of vascular enditelium determination of enditelium- dependence vasodilatation humeral artery is conducted to the patients. Expedience of determination of index Purselo and Gosling is proved, as effective non-invasive method of estimation of endotelial disfunction at patients with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, endotelial disfunction.

УДК 616.441:616.345-008.1:616.34-008.87

ДИСБИОТИЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ СИНДРОМІ ПОЗДРАЗНЕНОГО ТОВСТОГО КИШКІВНИКА У ХВОРИХ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Сирчак Е.С., Архий Э.Й., Коваль В.Ю., Москаль Ю.М., Бриш М.А.
Ужгородський національний університет, медичний факультет м. Ужгород

Наведені результати обстеження 19 хворих із патологією щитоподібної залози. Встановили високу частоту синдрому подразненого товстого кишківника та зміни мікробіоценозу товстої кишки у даного контингенту пацієнтів.

Ключові слова: захворювання щитоподібної залози, синдром подразненого товстого кишківника, дисбіоз.

Однією з частих причин розвитку клінічних проявів синдрому подразненого кишечника (СПК) є дисбіоз кишківника - клініко-лабораторний синдром, який характеризується кількісними і якісними порушеннями в складі облигатної мікрофлори зі змінами осередку її існування, що розвивається внаслідок зриву адаптації, порушення захисних, компенсаторних механізмів, призводячи до імунологічних та метаболічних порушень. У здорових людей у кишечнику нараховується майже 500 видів мікроорганізмів, більшу частину яких становлять представники так званої облигатної мікрофлори (біфідо-, лактобактерії, непатогенна кишкова паличка) [1, 2]. Питання мікроекології кишечника та її порушення (дисбіоз), попри тривалість вивчення цієї проблеми, постійно приваблюють увагу спеціалістів різних галузей медицини.