

УДК 616.36-085.225+616.5-005-085.225+615.225



О. Б. Дынник¹, Б. Ф. Яковлев², С. Е. Мостовой¹, Н. Н. Кобыляк³

¹ Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, Киев

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев

³ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Цель работы — изучить возможности ангиорезистометрии, цифровой капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для комплексной оценки состояния микроциркуляции (МЦ) в коже у здоровых лиц и у больных хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) под влиянием пентоксифиллина.

Материалы и методы. В исследование включены 30 здоровых лиц и 28 больных ХДЗП. У пациентов с ХДЗП разной этиологии (хронический вирусный гепатит С — 5 наблюдений, гепатит В — 7, хронический алкогольный гепатит — 8, неалкогольный стеатогепатит — 8) изучены показатели МЦ до и сразу после внутривенного введения 0,05 % раствора пентоксифиллина («Латрен», Украина) из расчета 7—8 мг/кг массы тела.

Результаты и обсуждение. Установлены эндотелиопротекторный эффект и разнонаправленные влияния инфузии пентоксифиллина на активные и пассивные механизмы регуляции МЦ в коже в зависимости от этиологии ХДЗП.

Выводы. Использование комплекса инструментальных методов для оценки структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла в клинической практике у пациентов с разными нозологическими формами ХДЗП (хронический вирусный гепатит, неалкогольный стеатогепатит и хронический аутоиммунный гепатит) является обоснованным. При инфузии пентоксифиллина достоверное улучшение показателей лазерной доплеровской флоуметрии у больных гепатитом вирусной этиологии происходит преимущественно за счет прироста эндотелиального компонента, а у больных неалкогольным стеатогепатитом — за счет уменьшения миотонуса прекапилляров. При гепатите алкогольного генеза на фоне применения пентоксифиллина, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, повышается активность нейрогенных и миогенных механизмов и снижается активность эндотелия, включается пассивный механизм сердечных флуксуаций, что свидетельствует о разнонаправленных реакциях микроциркуляторного русла у данного контингента пациентов. По данным ангиорезистометрии, введение раствора пентоксифиллина способствует достоверному уменьшению количества петехий через 5 мин после снятия компрессии у пациентов с ХДЗП, что может свидетельствовать об эндотелиопротекторных свойствах пентоксифиллина.

Ключевые слова: микроциркуляция, пентоксифиллин, хронические диффузные заболевания печени, ангиорезистометрия, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия.

У больных хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) наблюдают патологические структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла (МЦР) кожи и слизистых оболочек [16]. В частности, при хронических гепатитах с минимальными клиническими проявлениями отмечают незначительную периферическую вазодилатацию как реакцию механизмов регуляции микроциркуляции (МЦ) на воздей-

ствии патогенных агентов (провоспалительных цитокинов, вирусов, алкоголя, продуктов перекисного окисления липидов и т. д.). По данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и ультразвуковой диагностики при обострении хронических гепатитов или тяжелом их течении наблюдают усиление эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД): повышается показатель МЦ и снижаются параметры сосудистой реактивности

Дынник Олег Борисович, к. мед. н., ст. наук. співр.

03037, м. Київ, вул. І. Клименка, 10/17, Медцентр. Факс (44) 249-91-34. E-mail: odyunnyk@rambler.ru

© О. Б. Дынник, Б. Ф. Яковлев, С. Е. Мостовой, М. М. Кобыляк, 2013

(резерв капілярного кровотока). По мере уменьшения активности гепатита показатель МЦ снижается. Прогрессирование ХДЗП, в частности, у больных циррозом печени (ЦП), приводит к разнонаправленным изменениям периферической гемодинамики при пробе ЭЗВД: у 40 % пациентов проба в пределах нормы, у 25 % — недостаточная вазодилатация, а у 35 % — вазоконстрикция плечевой артерии. Развитие выраженного асцита приводит к преобладанию вазоконстрикции в МЦР [6].

Структурные изменения МЦР кожи при ХДЗП в 95 % случаев представлены кожным васкулитом от пурпуры и петехий на нижних конечностях до выраженных дистрофических и некротических процессов вплоть до образования язв. Биопсия кожи в местах повреждений выявляет иммунокомплексный васкулит мелких сосудов с моноклеарной инфильтрацией. НСV-антитела обнаруживают в кожных повреждениях в 40 % случаев [1]. Имеются сообщения о дерматомиозите, ассоциированном с хроническими вирусными гепатитами С (ХВГ-С) и В (ХВГ-В). Поражения кожи, наблюдаемые при острых и хронических болезнях печени, обусловленных гепатотропными вирусами, весьма вариабельны и включают макулярные, макулопапулярные, папуловезикулярные высыпания, рецидивирующую крапивницу, петехии, пурпуру, узловатую эритему, скарлатиноподобную сыпь, гангренозную пиодермию, витилиго, гиперпигментацию и изъязвления в области нижних конечностей, аллергический капиллярит, пурпуру Шенлейна—Геноха. Смешанная криоглобулинемия (СКГ) встречается у больных ХГВ в 3—17 % случаев и может проявляться кожной пурпурой, поражением почек, синдромом Рейно [1, 12].

Пентоксифиллин (диметил-оксогексил-ксантин) известен на протяжении почти 40 лет как лекарственный препарат, улучшающий МЦ и реологические свойства крови. Его традиционно относят к периферическим вазодилаторам пуриновой группы, поскольку он устраняет спазм гладких мышц кровеносных сосудов, бронхов и других внутренних органов. Препарат ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует повышению содержания циклического 3,5-АМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов и тромбоцитах. Результаты исследований, проведенных в последние годы, заставляют усомниться в ведущей роли сосудорасширяющей активности препарата в существенном увеличении кровотока в тканях. Показано, что пентоксифиллин улучшает МЦ преимущественно за счет повышения эластичности (деформируемости) и снижения агрегационной активности эритроцитов, уменьшения вязкости и улучшения текучести крови. Спазмолитическое действие проявляется в основном в отношении спазмированных сосудов. При применении пентоксифиллина отмечено повышение содержания АТФ в эритро-

цитах и увеличение энергетического потенциала клеток [8, 12]. При введении препарата в виде инфузии снижается общее периферическое сопротивление сосудов (без значительного изменения частоты сердечных сокращений), увеличивается минутный и систолический объем крови. Воздействуя на оболочки эритроцитов, пентоксифиллин повышает их эластичность, вызывает дезагрегацию тромбоцитов и способствует снижению вязкости крови. Скорость кровотока в МЦР зависит от концентрации фибриногена в крови. Пентоксифиллин угнетает синтез фибриногена, тромбина и антиплазмина в печени, повышает концентрацию активатора пламиногена в сыворотке, что снижает свертываемость и вязкость крови [8]. Таким образом, по фармакодинамике пентоксифиллин можно отнести не к периферическим вазодилаторам, а к новой группе препаратов — гемореологические средства [8].

В последнее время интерес вызывает антифибротический эффект пентоксифиллина в печени, легких и коже, который проявляется подавлением синтеза цитокинов, улучшением МЦ, снижением пролиферативной активности звездчатых клеток печени *in vivo* и *in vitro* [4, 22]. Кроме того, препарат ингибирует синтез трансформирующего фактора роста β . У данного препарата также отмечены антиоксидантные свойства, способность подавлять активность фактора некроза опухоли α и снижать коллагенообразование [4, 18, 19, 23, 24].

По нашему мнению, антифибротические и гемореологические свойства пентоксифиллина делают его перспективным для использования в комплексной медикаментозной коррекции нарушений микрогемодинамики у пациентов с ХДЗП [13, 15]. Кожа и слизистые оболочки являются в данном случае доступным объектом для инструментальной оценки эффективности проводимого лечения [7].

Для изучения состояния МЦ используют прямые (инвазивные и неинвазивные) и косвенные методы [3, 14, 17]. Первые используют преимущественно в эксперименте: определение объемного тканевого кровотока (по клиренсу водорода или радиоактивной метки); исследование МЦ с помощью радиометрии и томографических радиоизотопных методов; двушелевой фотометрический метод; селективная ангиография; биопсия. Прямые неинвазивные методы оценки МЦ — ЛДФ, микроскопические методы (цифровая капилляроскопия (ЦКС) ногтевого ложа, биомикроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока и т. д.) [2, 9, 10]. К косвенным методам оценки МЦ относят классические пробы на ломкость капилляров (ангиорезистометрия (АРМ)): пробы «жгута», «щипка», баночные пробы Нестерова, Кончаловского—Румпеля—Леде, Вальдмана и др. [3, 9, 14]. Используют также УЗ-неинвазивные исследования состояния эндотелия микрососуди-

стой системи (проба Целермайера, высокочастотная доплерография) [6, 9, 10].

Наш интерес привлекли три доступных в современной клинике инструментальных метода структурно-функциональной оценки МЦР: АРМ, ЦКС и ЛДФ.

Метод АРМ основан на нарушении травмой целостности монослоя эндотелиоцитов и базальной мембраны с образованием петехий. Один из наиболее известных ангиорезистометрических методов предложил А. И. Нестеров в 1958 г. Пробу на резистентность капилляров выполняют при помощи специального аппарата «НПК-5», позволяющего создать отрицательное давление 300 мм рт. ст., под контролем аппарата Ривароччи для исследования гиповитаминоза витамина С [3, 11, 14].

Новые возможности для оптического изучения МЦ открыла ЦКС. Фотодиодная осветительная система компьютерного капилляроскопа фокусирует на ногтевом ложе пальца световое пятно, а оптическая система передает изображение с помощью цифровой видеокамеры в компьютер. Метод позволяет не только проводить анализ структуры капиллярных петель в эпонихии с увеличением в 100, 150, 200 и 400 раз, но и получить ряд динамических качественных и количественных характеристик капиллярного кровотока [2].

Метод ЛДФ основан на доплеровском сдвиге частот при лазерном сканировании ткани и анализе частотного спектра сигнала, который отражается от совокупности эритроцитов, движущихся в МЦР. Глубина оптического зондирования ткани зависит от длины волны и для красного излучения (632 нм) не превышает 1 мм [9]. Сигнал характеризуется кровотоком $3,4 \cdot 10^4$ /мкл эритроцитов в микрососудах в объеме 1,0–1,5 мм³ ткани. Окклюзионная проба ЛДФ позволяет установить тип МЦ: нормоциркуляторный, спастический (при снижении притока крови в МЦР из-за повышения тонуса микрососудов), гиперемический (при увеличении притока крови в МЦР из-за дилатации сосудов притока), застойно-стазический (при парезе сосудов притока и нарушении оттока) [7, 9, 16].

Колебательные процессы в МЦР при вейвлет-анализе на ЛДФ-грамме проявляются ритмическими изменениями диаметра микрососудов, которые зависят как от внешних пассивных воздействий на капилляры (С-кардиоритмы и Д-дыхательные движения), так и от активных регуляторных механизмов МЦР: колебаний активности эндотелия капилляров, процессов нейрогенной и миогенной природы [9, 10, 16].

Цель работы — изучить возможности ангиорезистометрии, цифровой капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для комплексной оценки состояния микроциркуляции в коже у здоровых лиц и у больных хроническими диффузными заболеваниями печени под влиянием пентоксифиллина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 28 пациентов (25 мужчин и 3 женщины, средний возраст — $(43,5 \pm 8,1)$ года) с ХДЗП: 5 — с ХВГ-С, 7 — с ХВГ-В, 8 — с хроническим алкогольным гепатитом (ХАГ), 8 — с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Группу контроля составили 30 здоровых волонтеров без признаков поражения сосудистого русла и печени (28 мужчин и 2 женщины, средний возраст — $(40,6 \pm 6,0)$ года). Этиологию вирусных гепатитов определяли иммуноферментным методом и амплификацией с использованием полимеразной цепной реакции. ХВГ-В диагностировали при наличии маркеров (HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HbcIgG, anti-HBe, ДНК HBV). Для ХВГ-С определяли РНК HCV и anti-HCV IgM. Стандартными методами оценивали активность ферментов печени, липидограмму и протеинограмму [4, 14]. Для верификации диагноза выполняли общие клинико-лабораторные исследования и УЗИ органов гепатобилиарной зоны и спланхического кровотока на аппарате EnVisor CHD (Philips, Голландия), конвексный датчик — 2–5 МГц.

Дизайн исследования: пентоксифиллин в виде 0,05 % раствора («Латрен», производитель — «Юрия-Фарм», Украина) вводили внутривенно капельно однократно из расчета 7–8 мг/кг (1 мл «Латрена» содержит 5 мг пентоксифиллина).

Исследование МЦ проводили до введения пентоксифиллина и через 25–40 мин после инфузии [7].

Всем испытуемым выполняли исследование параметров МЦ в коже при помощи одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-02». ЛДФ осуществляли в стандартной точке на правом предплечье [18, 20] в положении пациента лежа на спине после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре +23...+24 °С. Рассчитывали параметры ЛДФ: уровень перфузии по показателю МЦ и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала (вейвлет-преобразование): амплитуду эндотелиального ($AЭ_{max}$), нейрогенного ($АН_{max}$), миогенного ($АМ_{max}$), веноулярного/дыхательного ($АД_{max}$) и кардиального ($АК_{max}$) компонентов по максимальным значениям в соответствующих частотных диапазонах.

АРМ проводили по модифицированной нами методике пробы Нестерова. Мы разработали прибор-ангиорезистометр «Ангио-01» («Радмир», Украина) и способ стандартизации пробы [5]. При АРМ подсчитывали число петехий на участке кожи предплечья площадью 4 см² в зоне локально создаваемого присоской разрежения 300 мм рт. ст. после экспозиции 2 мин и через 5 мин после снятия присоски. У здорового человека при такой дозированной травме допустимое число петехий — не более 4. При положительной пробе в месте наложения присоски возникают многочисленные петехии (более 8–12) или их слияние — кровоподтек, свидетельствующий о повышении ломкости

капилляров (несостоятельность слоя эндотелия и базальной мембраны) и/или нарушении тромбоцитарного компонента гемостаза [10, 14, 17].

Цифровую капилляроскопию проводили по стандартной методике на приборе с программным обеспечением CapillarPRO («Поток», Украина) [2].

Все три методики изучения МЦР были смонтированы на едином шасси (мобильная лаборатория изучения МЦ) для удобства работы в условиях процедурного кабинета у постели больного при внутривенной инфузии раствора пентоксифиллина.

У всех испытуемых было получено информированное согласие.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 20.0. Данные представлены как среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm SE$). В случае нормального распределения цифровых данных межгрупповые различия определяли, используя t-критерий Стьюдента, при несоответствии данных закону нормального распределения применяли критерий Манна — Уитни. Для оценки особенностей микроциркуляторных изменений у больных с ХДЗП в зависимости от этиологического фактора использовали однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При капилляроскопии у 18 (64,3%) больных ХДЗП выявлены различные нарушения микроангиоархитектоники: патологическая извитость капилляров — у всех, расширение перикапиллярной зоны — у 7 (25%) и стаз эритроцитов с расширением венозного отдела МЦР — у 11 (39,3%). У 6 (21,4%) больных имел место нормоциркуляторный тип МЦР, у 13 (46,6%) — спастический, у 2 (7%) — гиперемический, у 7 (25%) — застойно-стазический (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о ремоделировании капиллярного русла при ХДЗП (рис. 2).

Через 25—40 мин после инфузии пентоксифиллина отмечена положительная динамика по данным ЦКС: у 3 (25%) пациентов из 12 с ХВГ спастический и застойный типы трансформировались в нормоциркуляторный, у 4 (50%) из 8 с ХАГ и у 5 (63%) из 8 с НАКГ спастический тип трансформировался в нормоциркуляторный тип.

У 26 (92,8%) пациентов с ХДЗП методом АРМ до инфузии выявлено нарушение МЦ — повышение ломкости капилляров (множественные точечные петехии) (рис. 3).

Количество петехий в контрольной группе было достоверно меньше, чем в группе больных. У пациентов с ХДЗП количество петехий на 5-й минуте пробы после инфузии пентоксифиллина достоверно уменьшилось ($p < 0,05$) (табл. 1).

После введения пентоксифиллина установлено достоверное снижение количества петехий ($p < 0,05$) в группе ХАГ через 5 мин после снятия разрежения. В остальных группах отмечена тенденция к



Рис. 1. Пациент С., 32 года. Диагноз: ХВГ-С. Редкие извитые, патологически измененные формы капиллярных петель с явлениями сладж-феномена и признаками венолярного застоя (застойно-стазический тип МЦР)



Рис. 2. Ремоделирование капиллярной сети при ХДЗП. Зарегистрированы извитые, патологически измененные формы капиллярных петель малого диаметра и отек перикапиллярной зоны. Удельный вес капилляров сохранен (спастический тип МЦР)

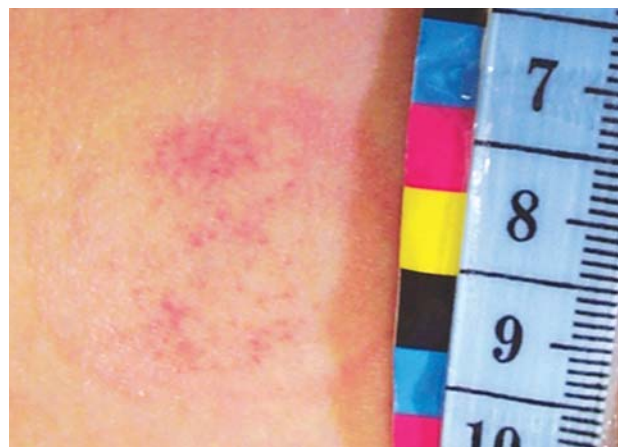


Рис. 3. АРМ больного ХВГ-В, фаза репликации с умеренным синдромом цитолиза: резко-позитивная проба — «сливной геморрагический» вариант

Т а б л и ц а 1

Показатели АРМ у здоровых лиц и у больных ХДЗП под влиянием инфузии пентоксифиллина

| Этап наблюдения | Количество петехий, штук на 4 см ² | | |
|-------------------------------------|---|-------------------------|---------------|
| | Контрольная группа (n = 30) | Больные с ХДЗП (n = 28) | |
| | | До инфузии | После инфузии |
| Фоновый уровень | 0 | 0 | 0 |
| После снятия разрежения | 2,9 ± 0,6 | 12,4 ± 9,5 | 10,4 ± 3,4 |
| Через 5 мин после снятия разрежения | 3,7 ± 1,5 | 16,3 ± 5,1 | 12,5 ± 4,7* |

* Различия относительно показателей до инфузии статистически значимы (p < 0,05).

Т а б л и ц а 2

Динамика нарушений МЦ, по данным АРМ, у больных с разными нозологическими формами ХДЗП на фоне инфузии пентоксифиллина

| Этап наблюдения | Количество петехий на 4 см ² | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|--------------|---------------|-------------|---------------|--------------|---------------|--|
| | Контрольная группа (n = 30) | ХВГ (n = 13) | | ХАГ (n = 8) | | НАСГ (n = 8) | | |
| | | До инфузии | После инфузии | До инфузии | После инфузии | До инфузии | После инфузии | |
| Фоновый уровень | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| После снятия разрежения | 2,9 ± 0,6 | 12,3 ± 5,4 | 10,3 ± 5,7 | 11,3 ± 2,9 | 9,4 ± 2,6 | 13,8 ± 5,5 | 9,4 ± 4,6 | |
| Через 5 мин после снятия разрежения | 3,7 ± 1,5 | 16,4 ± 7,5 | 12,8 ± 6,6 | 15,4 ± 4,1 | 11,3 ± 3,5* | 16,9 ± 6,9 | 11,6 ± 5,4 | |

* Различия относительно показателей до инфузии статистически значимы (p < 0,05).

снижению числа петехий (табл. 2). Это может свидетельствовать об эндотелиопротекторных свойствах пентоксифиллина.

По данным ЛДФ, в группе ХДЗП выявлено достоверное снижение показателя МЦ на 31,0 % по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о спазме прекапиллярных сфинктеров у больных с хроническими гепатитами. Это подтверждает также величина АК_{max}, которая была достоверно меньше на 48,7 % у пациентов с ХДЗП (табл. 3, рис. 4). Причиной ухудшения состояния МЦ было повышение нейро- и миотонуса при хронических гепатитах, о чем свидетельствовали меньшие значения показателей АН_{max} и АМ_{max} в группе ХДЗП (соответственно на 25,0 и 28,1 %).

При анализе особенностей микроциркуляторных изменений у больных ХДЗП в зависимости от этиологии отмечена тенденция к выраженному ухудшению веноулярного оттока у больных ХВГ и НАСГ по сравнению с пациентами с ХАГ, по показателю АД_{max} (рис. 5). Эндотелиальная функция в МЦР по показателю АЭ_{max} была лучше у больных НАСГ по сравнению с пациентами с ХАГ и ХВГ. Возможно, это было обусловлено активацией системы L-аргинин — NO.

При однократном внутривенном введении раствора пентоксифиллина у всех пациентов с ХДЗП, по данным ЛДФ, отмечено достоверное повышение показателя МЦ с (3,11 ± 0,25) до (4,95 ± 1,08)

Т а б л и ц а 3

Параметры ЛДФ у здоровых лиц и у больных ХДЗП, перф. ед.

| Показатель | Контрольная группа (n = 30) | Больные с ХДЗП (n = 28) | p |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------|--------|
| Показатель МЦ | 4,51 ± 0,25 | 3,11 ± 0,25 | < 0,05 |
| АЭ _{max} | 0,29 ± 0,03 | 0,24 ± 0,03 | > 0,05 |
| АН _{max} | 0,36 ± 0,03 | 0,27 ± 0,03 | < 0,05 |
| АМ _{max} | 0,32 ± 0,02 | 0,23 ± 0,03 | < 0,05 |
| АД _{max} | 0,24 ± 0,03 | 0,17 ± 0,01 | < 0,05 |
| АК _{max} | 0,41 ± 0,04 | 0,21 ± 0,02 | < 0,05 |

перф. ед. (рис. 6). Регистрацию ЛДФ-сигнала проводили сразу после прекращения инфузии.

При анализе результатов у пациентов с ХВГ выявлено достоверное, но наименьшее (по сравнению с другими группами) повышение величины показателя МЦ за счет расширения прекапиллярных сфинктеров, обусловленного снижением нейротонуса, миотонуса и улучшением эндотелиальной функции (см. рис. 6) по показателям АЭ_{max}, АМ_{max}, АН_{max}. Некоторые авторы отмечают, что при

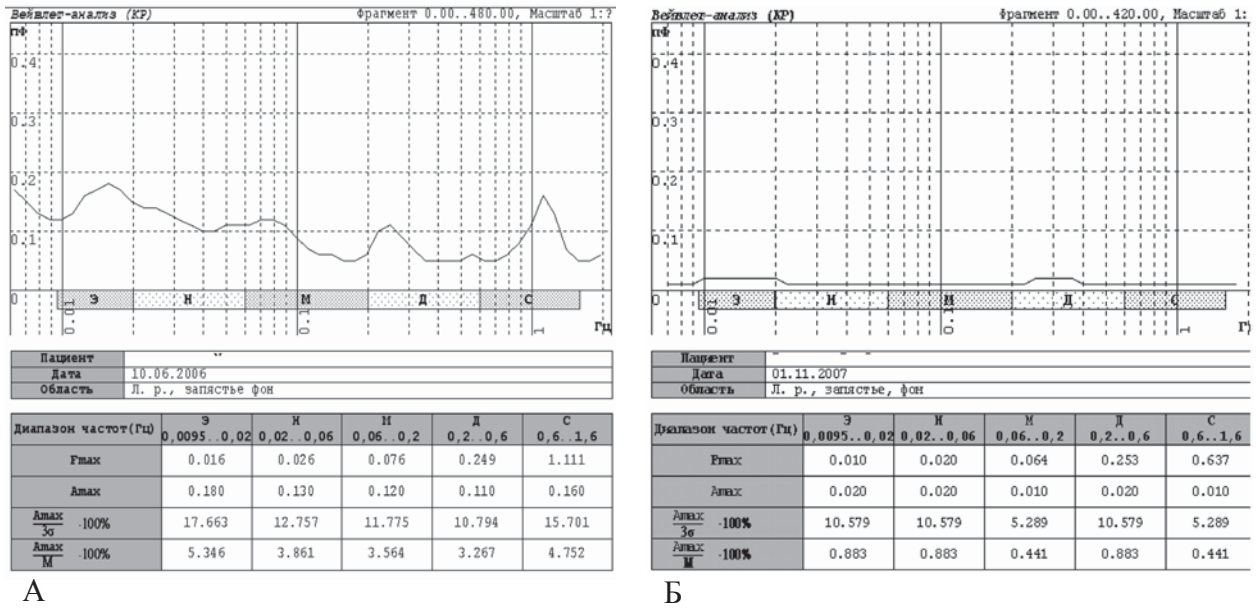


Рис. 4. Вейвлет-анализ здорового добровольца (А) и больного М., 47 лет, с ХВГ-С (Б)

хронических вирусных гепатитах улучшение МЦ достигается активизацией системы L-аргинин — NO, уменьшением апоптоза эндотелиоцитов, а также стимуляцией активных механизмов регуляции МЦ [1, 19, 22]. В динамике лечения пациентов с ХВГ установлено повышение величины показателя АД_{max}. С одной стороны, это указывает на незначительный, но достоверный прирост венолярного оттока, возможно, за счет активации выработки простаглицина, с другой — на уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов, снижение уровня фибриногена и расширение посткапилляров и венул на фоне инфузии пентоксифиллина [4, 9, 15, 19].

При НАСГ повышение величины показателя МЦ происходило за счет снижения преимуще-

ственно миотонуса (по показателю АМ_{max}), а не нейротонуса (прирост АМ_{max} был наибольшим по сравнению с другими группами), что может объясняться активацией аденозиновых рецепторов А1, а также накоплением в крови цАМФ [4, 8]. При этом эндотелиальная функция в группе пациентов с НАСГ не улучшалась (АЭ_{max} не изменялся), что может быть обусловлено наличием иных факторов эндотелиальной травмы, например, сопутствующего атеросклероза. Таким образом, включение активных механизмов регуляции МЦ без участия эндотелиального компонента компенсировалось снижением миотонуса и нейротонуса. Как и в группе больных ХВГ, отмечено повышение величины показателя АД_{max}, что может указывать

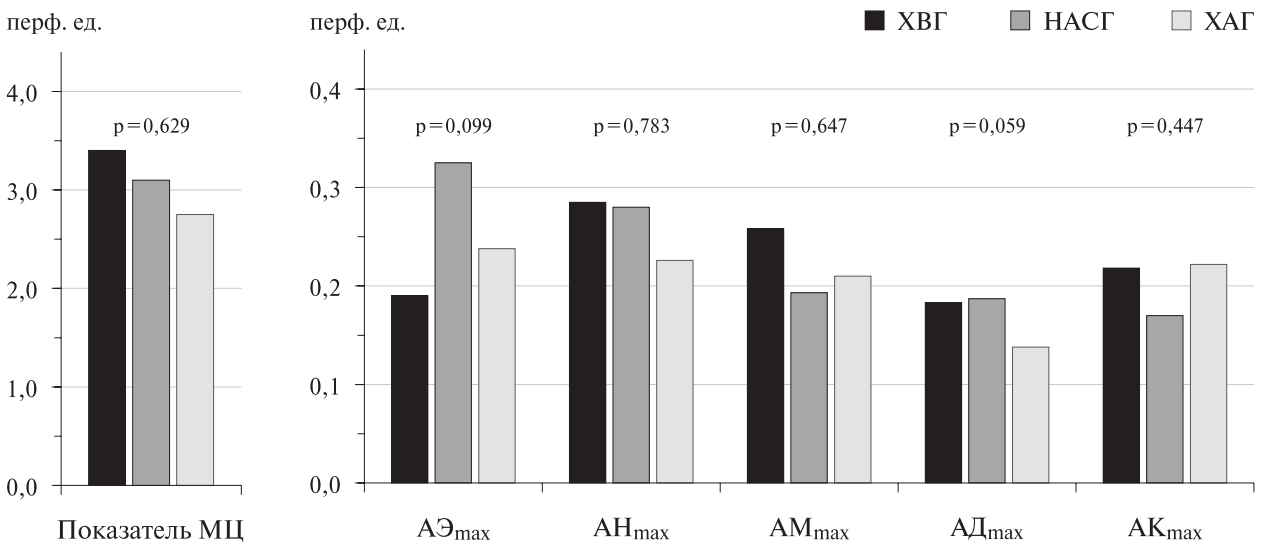
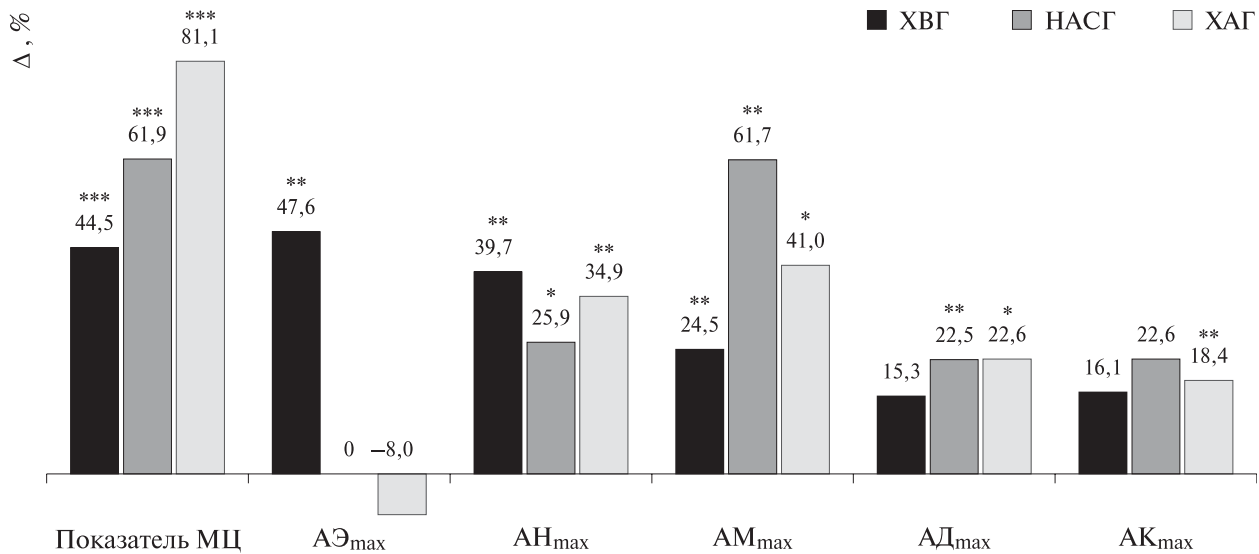


Рис. 5. Особенности микроциркуляторных изменений у больных ХДЗП в зависимости от этиологического фактора



Статистически значимые различия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рис. 6. Изменение параметров микроциркуляции под влиянием инфузии пентоксифиллина у больных ХДЗП (различия относительно исходных данных)

на возможное расширение посткапилляров и венул на фоне инфузии пентоксифиллина.

В группе пациентов с алкогольной болезнью печени отмечено максимальное повышение величины показателя МЦ за счет прироста нейротонуса и миотонуса (возможно, из-за уменьшения продукции фактора некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), при этом эндотелиальный компонент регуляции МЦ недостоверно уменьшался, возможно, вследствие полного истощения системы L-аргинин — NO у больных ХАГ [9, 15, 16, 18, 19]. Фактом, заслуживающим внимания, является повышение величины параметра АК_{max} в группе больных ХАГ. Включение этого пассивного механизма регуляции МЦ можно объяснить как компенсацию снижения эндотелиальной составляющей [6, 8, 20, 21].

Таким образом, введение пентоксифиллина пациентам с ХДЗП повышает величину показателя МЦ независимо от этиологии за счет включения активных механизмов регуляции МЦ. Отмечена определенная избирательность реакций механизмов реагирования МЦР в группах больных ХДЗП: при вирусных гепатитах — преимущественно за счет прироста эндотелиальной активности, при НАСГ — за счет уменьшения миотонуса прекапилляров. При ХАГ синхронно снижаются нейротонус и миотонус, а также активность эндотелиального механизма и активируется пассивный механизм сердечных флаксмоций [9, 10, 15, 19].

Перспективой дальнейших исследований является комплексное инструментальное изучение немедленных и отсроченных реакций структурно-функционального состояния МЦР кожи и слизистых оболочек на курсовое введение пентоксифил-

лина и других вазоактивных препаратов у больных ХДЗП. Большое значение имеет индивидуальный и групповой выбор препаратов в зависимости от этиологии ХДЗП и исходного состояния МЦР.

ВЫВОДЫ

Использование комплекса инструментальных методов для оценки структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла в клинической практике у пациентов с разными нозологическими формами хронических диффузных заболеваний печени (хронический вирусный гепатит, неалкогольный стеатогепатит и хронический аутоиммунный гепатит) является обоснованным.

При инфузии пентоксифиллина достоверное улучшение показателей лазерной доплеровской флоуметрии у больных гепатитами вирусной этиологии происходит преимущественно за счет прироста эндотелиального компонента, а при неалкогольном стеатогепатите — за счет уменьшения миотонуса прекапилляров.

При гепатите алкогольного генеза на фоне применения пентоксифиллина, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, повышается активность нейрогенных и миогенных механизмов, снижается активность эндотелия, включается пассивный механизм сердечных флаксмоций, что отражает разнонаправленные реакции микроциркуляторного русла у данного контингента пациентов.

По данным ангиорезистометрии, введение раствора пентоксифиллина способствует достоверному снижению количества петехий через 5 мин после снятия компрессии у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, что может свидетельствовать об эндотелиопротекторных свойствах пентоксифиллина.

Литература

- Байкова Т. А., Лопаткина Т. Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения // Тер. архив. — 2013. — Т. 85, № 4. — С. 106—110.
- Баранов В. В., Кленин С. М., Кузнецов М. И. и др. Идентификация форменных элементов крови в капиллярном русле на основе анализа видеоизображений высокого разрешения // Клин. физиол. кровообращения. — 2006. — № 2. — С. 69—74.
- Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — С. 96.
- Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — С. 546.
- Динник О. Б., Мостовой С. Е. Пристрій для визначення резистентності капілярів. А.с. України № 19903. u 200603203. 27.03.2006 // Офіц. бюл. — 2006. — № 1, кн. 1. — С. 5.15—5.17.
- Дисфункция эндотелия / Под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб: СПбМГУ, 2003. — 184 с.
- Дынник О. Б., Мостовой С. Е., Зинченко В. Н., Бараненко В. М. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод контроля коррекции расстройств микроциркуляции кожи препаратами сорбитола и пентоксифиллина // Укр. хіміотер. журн. — 2008. — № 1—2 (22). — С. 141—147.
- Кевра М. К. Исчерпаны ли потенциальные возможности клинического применения пентоксифиллина? // Белорус. мед. журн. — 2002. — № 1. — С. 21—25.
- Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.
- Люсов В. А., Белоусов Ю. Б., Бохарев И. Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1976. — 150 с.
- Микроциркуляция в кардиологии / Под ред. В. И. Маколкина. — М.: Визарт, 2004. — 135 с.
- Мухин Н. А. Сосудистая пурпура при хронических диффузных заболеваниях печени // Клин. мед. — 2005. — Т. 83 (10). — С. 45—48.
- Никонов Е. Л., Рогачиков Ю. Е. Патофизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени // Гастроэнтерол., проктол. — 2005. — № 6. — С. 22—26.
- Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. — М.: Медицина, 2001. — С. 337.
- Ушкалова Е. А. Пентоксифиллин при алкогольных и неалкогольных поражениях печени // Фарматека. — 2006. — № 9. — С. 4—8.
- Хок М. М. Клинико-диагностическое значение исследования кожной микроциркуляции при хронических гепатитах и циррозах печени: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Астрахань: Астрахан. гос. мед. академия, 2008. — 25 с.
- Хроническая сердечная недостаточность: Вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения / Под ред. В. В. Калужина. — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2006. — С. 288.
- Abdel Salam O. M., Baluomy A. R., El-Shenawy S. M. et al. Effect of pentoxifylline on hepatic injury caused in the rat by the administration of carbon tetrachloride or acetaminophen // Pharmacol. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 2365—2368.
- Adams L. A., Zein C. O., Angulo P. et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 2365—2368.
- Klein C. L., Kohler H., Bittinger F. et al. Comparative studies on vascular endothelium in vitro // Pathobiol. — 1994. — Vol. 62. — P. 199—256.
- Lefler A. N., Lefler D. J. Pharmacology of the endothelium in ischemia-reperfusion and circulatory shock // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1993. — N 33. — P. 71—90.
- Okunieff P., Augustine E., Hick J. E. et al. Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22, N 11. — P. 2207—2213.
- Satapathy S. K., Garg S., Chauhan R. et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99 (10). — P. 1946—1952.
- Windmeier C., Gressner A. V. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory action on hepatic fibrogenesis // Gen. Pharmacol. — 1997. — Vol. 29, N 2. — P. 181—196.

О. Б. Динник¹, Б. Ф. Яковлев², С. Е. Мостовой¹, М. М. Кобиляк³

¹ Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ОЦІНКИ ВПЛИВУ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ ШКІРИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ДИФУЗНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

Мета роботи — вивчити можливості ангиорезистометрії, цифрової капіляроскопії та лазерної доплерівської флоуметрії для комплексної оцінки стану мікроциркуляції (МЦ) у шкірі у здорових осіб і у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) під впливом пентоксифіліну.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 30 здорових осіб та 28 хворих на ХДЗП. У пацієнтів з ХДЗП різної етіології (хронічний вірусний гепатит С — 5 спостережень, вірусний гепатит В — 7, хронічний алкогольний гепатит — 8, неалкогольний стеатогепатит — 8) досліджено показники МЦ до і відразу після внутрішньовенного введення 0,05 % розчину пентоксифіліну («Латрен», Україна) з розрахунку 7—8 мг/кг маси тіла.

Результати та обговорення. Встановлено ендотеліопротекторний ефект і різноспрямовані впливи інфузії пентоксифіліну на активні й пасивні механізми регуляції МЦ у шкірі залежно від етіології ХДЗП.

Висновки. Використання комплексу інструментальних методів для оцінки структурно-функціонального стану мікроциркуляторного русла в клінічній практиці у пацієнтів з різними нозологічними формами ХДЗП (хронічний вірусний гепатит, неалкогольний стеатогепатит та хронічний автоімунний гепатит) є обґрунтованим. При інфузії пентоксифіліну достовірне поліпшення показників лазерної доплерівської флоуметрії у хворих на гепатити вірусної етіології відбувається переважно за рахунок приросту ендотеліального компонента, а у хворих на неалкогольний стеатогепатит — за рахунок зменшення міотону прекапілярів. При гепатиті алкогольного генезу на тлі застосування пентоксифіліну, за даними

лазерної доплерівської флоуметрії, підвищується активність нейрогенних і міогенних механізмів та знижується активність ендотелію, вмикається пасивний механізм серцевих флуксацій, що свідчить про різноспрямовані реакції мікроциркуляторного русла у цього контингенту пацієнтів. За даними ангіорезистометрії, введення розчину пентоксифіліну сприяє достовірному зниженню кількості петехій через 5 хв після зняття компресії у пацієнтів з ХДЗП, що може свідчити про ендотеліопротекторні властивості пентоксифіліну.

Ключові слова: мікроциркуляція, пентоксифілін, хронічні дифузні захворювання печінки, ангіорезистометрія, капіляроскопія, лазерна доплерівська флоуметрія.

О. В. Динник¹, В. Ф. Яковлев², С. Е. Mostovoy¹, Н. Н. Кобыляк³

¹ О.О. Бохомотівський Інститут фізіології НАС України, Київ

² П.Л. Шупиківська Національна Академія післядипломної освіти, Київ

³ О.О. Бохомотівський Національний медичний університет, Київ

INSTRUMENTAL COMPLEX FOR EVALUATION OF THE PENTOXIFYLLINE EFFECT ON THE SKIN MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

The aim — to evaluate the instrumental methods possibilities (angioresistometry, digital capillaroscopy and laser Doppler flowmetry) in a comprehensive assessment of the skin microcirculation (MC) in healthy subjects and in patients with chronic diffuse liver diseases (CDLD) for pentoxifylline effect.

Materials and methods. The study included 30 healthy subjects and 28 patients with CDLD. In patients with CDLD various etiologies (chronic viral hepatitis (chronic hepatitis C — 5, chronic hepatitis B — 7, chronic alcoholic hepatitis — 8, non-alcoholic steatohepatitis — 8) indicators MC before and after intravenous injection of 0.05 % pentoxifylline solution (*Latren*, Ukraine) in dose 7–8 mg/kg body mass were studied.

Results and discussion. Endothelioprotective effect of the pentoxifylline infusion and multi-directional influence on active and passive mechanisms of skin MC regulation, depending on the CDLD etiology was established.

Conclusions. Complex instrumental methods for the structural and functional microvasculature status evaluating in patients with different clinical forms chronic diffuse liver diseases (chronic viral hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis and chronic autoimmune hepatitis) is advocated in clinical practice. According to laser Doppler flowmetry significant improvement in patients with viral hepatitis caused by the pentoxifylline infusion is mainly due to vascular endothelial growth component, and in non-alcoholic steatohepatitis by reducing the precapillar tonus. The pentoxifylline treatment for alcohol hepatitis increases activity of myogenic and neurogenic mechanisms with endothelium reduced activity, and also switch-on cardiac flux motion passive mechanism, reflecting the divergent microvasculature reactions according to laser Doppler flowmetry. According to the angioresistometry pentoxifylline leads to a significant reduction in the petechias number in 5 minutes after compression removing in patients with chronic diffuse liver disease, which may indicate the pentoxifylline's endothelioprotective properties.

Key words: micro-circulation, pentoxifylline, chronic diffuse liver disease, angioresistometry, capillaroscopy, laser Doppler flowmetry.

□