

УДК 616.149-008.341.1-091.8

РОМАНЮК Т.В., ДЗЮБАНОВСЬКИЙ І.Я.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ПРЕДИКТОР НА ЕТАПАХ ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Резюме.** У статті наведені результати вивчення ендотеліальної дисфункції у хворих на різних етапах формування синдрому портальної гіпертензії. Виявлено кореляційний зв'язок між антагоністичною дією ендотеліну-1 і оксиду азоту, їх роль у прогресуванні захворювання і появі ускладнень. Запропоновано конкретні діагностичні критерії синдрому портальної гіпертензії. Так, зростання рівня ендотеліну-1 у плазмі крові понад норму у хворих із хронічними захворюваннями печінки слугує ранньою діагностичною ознакою розвитку синдрому портальної гіпертензії. Визначення патологічно високого рівня метаболітів оксиду азоту у цих хворих — вірогідний критерій синдрому портальної гіпертензії, ризику появи ускладнень синдрому.

**Ключові слова:** синдром портальної гіпертензії, ендотеліальна дисфункція, діагностичні критерії.

### Вступ

У всіх регіонах світу спостерігається збільшення частоти синдрому портальної гіпертензії, що зумовлено значним поширенням вірусного гепатиту типу В і С. Гіпертензія в портальній системі при цирозі і дифузних ураженнях печінки є основним фактором ризику кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу (шлунка) приблизно у 90 % хворих на цироз печінки [7], що робить кровотечу найчастішим ускладненням портальної гіпертензії [3, 8]. Гастроезофагеальна кровотеча з варикозно розширених вен — найбільш грізне ускладнення синдрому портальної гіпертензії, загальна летальність при якій становить 50–90 % [5, 6].

На сьогодні відомо, що ініціюючим фактором розвитку портальної гіпертензії є ендотеліальна дисфункція — дисбаланс вазоконстрикторів і вазодилаторів у крові портальної системи. На початковому етапі становлення портальної гіпертензії основним вазоконстриктором є ендотелін-1 (ЕТ) [9]. Поряд з ендотеліном-1 другим за значимістю регулятором висцерального кровотоку при портальній гіпертензії, є оксид азоту. Як відомо, оксид азоту є потужним вазодилатором і антагоністом ендотеліну-1 [1, 2].

Проте на сьогодні залишається не до кінця вивченою динаміка концентрації у плазмі крові цих ендокринних регуляторів, їх роль у прогресуванні синдрому портальної гіпертензії.

**Мета роботи.** Дослідити динаміку ендотеліну-1 і оксиду азоту на різних стадіях перебігу синдрому портальної гіпертензії.

### Матеріал і методи

Ендотеліальну дисфункцію оцінено шляхом визначення концентрації ендотеліну-1 в плазмі крові і за визначенням нітроксидпродукуючої здатності ендотелію (метод Голікова П.П. — за вмістом стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі крові).

Визначення ендотеліальної дисфункції проводилось у групах пацієнтів: I група (n = 38) — хворі з цирозом печінки, без клінічних проявів синдрому портальної гіпертензії, II група (n = 42) — хворі з цирозом печінки з клінічними проявами синдрому портальної гіпертензії (варикозне розширення вен стравоходу і/або кардії, спленомегалія, асцит), III група (n = 34) — хворі з ускладненою портальною гіпертензією на основі цирозу печінки (кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу і/або кардії, гіперспленізм). Контрольна група (n = 30) — фізично здорові особи віком 23–37 років.

### Результати та обговорення

Досліджено динаміку ендотеліну-1 у групах обстежуваних осіб. У всіх пацієнтів основних груп виявлено підвищення вазоактивної речовини понад норму (табл. 1).

Аналізуючи отримані дані дослідження рівня ендотеліну-1, можна вивести тенденцію динаміки даного показника. У всіх хворих I групи зареєстровано зростання рівня ЕТ-1 у плазмі крові майже втричі. Саме ця обставина свідчить про те, що зростання ендотеліну-1 є ініціюючою

© Романюк Т.В., Дзюбановський І.Я., 2013

© «Український журнал хірургії», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

**Таблиця 1. Концентрація ендотеліну-1 у плазмі крові обстежуваних груп пацієнтів ( $X \pm m$ )**

| Група                  | Концентрація ендотеліну-1, нг/мл |
|------------------------|----------------------------------|
| Загальноприйнята норма | 0–10                             |
| Контроль (n = 30)      | 6,5 ± 0,2                        |
| I група (n = 38)       | 29,0 ± 1,0                       |
| II група (n = 42)      | 47,6 ± 1,0                       |
| III група (n = 34)     | 63,5 ± 1,2                       |

ланкою в розвитку синдрому портальної гіпертензії. При визначенні рівня ендотеліну-1 у II і III групах встановлено подальше зростання його рівня у крові пацієнтів: у II групі майже на 476 %, а в III групі — на 635 %. Тобто подальше зростання рівня ендотеліну-1 відіграє важливу роль у прогресуванні портальної гіпертензії, появи таких ускладнень, як кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, чи кровотеча при вторинному геморої.

Як другий етап дослідження визначено кореляційний зв'язок динаміки ендотеліну-1 у плазмі крові і його основного антагоніста нітрокису. Враховуючи високу активність молекули оксиду азоту та короткий період її існування, визначено концентрацію її основних метаболітів оксиду азоту — нітритів та нітратів (табл. 2).

Згідно з отриманими дослідженнями, у хворих I групи рівень метаболітів оксиду азоту знаходиться в межах фізіологічної норми, що свідчить про фізіологічну нітроксидпродукуючу функцію ендотелію. Однак у пацієнтів II групи рівень метаболітів оксиду азоту зростає: нітрит-аніону — на 255,74 %, нітрат-аніону — на 341,41 %, а їх сумарний рівень — на 300,62 %. Така динаміка свідчить про компенсаторне включення патофізіологічних механізмів, спрямованих на покращення мікроциркуляції шляхом вазодилатації. Системна гіперемія внутрішніх органів черевної порожнини і, зокрема, органів системи ворітної вени поряд із підвищеним судинним тонусом у результаті надмірної продукції ендотеліну-1 спричиняє багатократне підвищення портального тиску крові. У літературі цей стан відомий як гіпердинамічний циркуляторний статус, або shear stress syndrome. Саме він сприяє значному додатковому гіперволемічному перевантаженню портальної системи і відіграє ключову роль у гіперфункції портокавальних колатералей [2, 4]. Останнє відображено в результатах дослідження нітроксидпродукуючої функції ендотелію у III групи хворих.

Відмічено, що рівень нітрит-аніону у них зростає на 472,01 %, нітрат-аніону — на 679,96 %, а їх сумарний рівень — на 591,70 %. Тобто прогресуюче зростання метаболітів оксиду

азоту в крові зумовлене надмірною нітроксидпродукуючою функцією ендотелію, що спричиняє декомпенсацію портального кровотоку та появу ускладнень.

## Висновки

Всі пацієнти з хронічними дифузними захворюваннями печінки мають підвищений рівень ендотеліну-1, що ставить їх у категорію ризику синдрому портальної гіпертензії. Або ж ці пацієнти вже мають опосередковано підтверджену портальну гіпертензію, що клінічно ще не проявляється. Звідси висновок: визначення ендотеліну-1 може слугувати надійним діагностичним критерієм щодо ранньої діагностики синдрому портальної гіпертензії ще на доклінічному етапі.

Особливим переломним, патогномонічним, патофізіологічним механізмом є зростання нітроксидпродукуючої гіперфункції ендотелію, що запускає порочне коло розвитку синдрому портальної гіпертензії, формування гіпердинамічного циркуляторного статусу. Саме зростання метаболітів оксиду азоту є клінічним критерієм цих розладів, і є облігатним предиктором розвитку ускладнень синдрому портальної гіпертензії.

## Список літератури

1. Гарбузенко Д.В. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени: патогенез, профилактика, лечение. — Челябинск: Издательский дом «Восточные Ворота», 2004. — 63 с.
2. Гарбузенко Д.В. Патопфизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д.В. Гарбузенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — № 6. — С. 11–20.
3. Кошевой А.П. Комбинированные операции при варикозном расширении вен пищевода и желудка / А.П. Кошевой, Д.Н. Чирков, О.А. Шелко // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVII международный конгресс 13–14 мая 2010 г.: тезисы докл. — Уфа, 2010. — С. 75–76.
4. Colle I. Splanchnic hemodynamic changes in portal hypertension / I. Colle, A.M. Geerts, C. van Steenkiste // Anat. Rec. — 2008. — Vol. 291, № 6. — P. 699–713.
5. Jacob S. MELD exceptions and new predictive score of death on long waiting lists for liver transplantation / S. Jacob, L. Gheorghe, R. Iacob // Chirurgia (Bucur). — 2009. — Vol. 104, № 3. — P. 267–273.
6. Kinoshita K. Adenovirus-mediated expression of BMP-7 suppresses the development of liver fibrosis in rats / K. Kinoshita, Y. Iimuro, K. Otagawa et al. // Gut. — 2007. — Vol. 56, № 5. — P. 706–714.

**Таблиця 2. Нітроксидпродукуюча функція ендотелію обстежуваних груп пацієнтів ( $X \pm m$ ), мкмоль/л**

| Група обстежуваних     | Нітрит-аніон | Нітрат-аніон  | Сумарний рівень нітритів і нітратів |
|------------------------|--------------|---------------|-------------------------------------|
| Загальноприйнята норма | 7,93 ± 0,6   | 14,37 ± 1,37  | 22,78 ± 2,05                        |
| Контроль (n = 30)      | 5,92 ± 0,30  | 13,54 ± 0,50  | 19,63 ± 0,90                        |
| I група (n = 38)       | 8,01 ± 0,20  | 15,31 ± 0,30  | 23,32 ± 0,60                        |
| II група (n = 42)      | 28,21 ± 0,70 | 63,43 ± 2,00  | 91,26 ± 1,60                        |
| III група (n = 34)     | 45,36 ± 1,40 | 112,08 ± 2,90 | 157,57 ± 3,50                       |

7. Stauber R. E. Evaluation of indocyanine green clearance and model for end-stage liver disease for estimation of short-term prognosis in decompensated cirrhosis / R.E. Stauber et al. // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29, № 10. — P. 1516-1520.
8. Triantos C.K., Burroughs A.K. Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode / C.K. Triantos, A.K. Burroughs // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — № 21. — P. 31-42.
9. Van Landeghem L. Carbon monoxide produced by intrasinusoidally located haem-oxygenase-1 regulates the vascular tone in cirrhotic rat liver / L. Van Landeghem, W. Laleman, I. van der Elst // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29, № 5. — P. 650-660.

Отримано 24.04.13 □

Романюк Т.В., Дзюбановский И.Я.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, Украина

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПРЕДИКТОР НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Резюме.** В статье приведены результаты изучения эндотелиальной дисфункции у больных на разных этапах формирования синдрома портальной гипертензии. Выявлена корреляционная связь между антагонистическим действием эндотелина-1 и оксида азота, их роль в прогрессировании заболевания и появлении осложнений. Предложены конкретные диагностические критерии синдрома портальной гипертензии. Так, рост сверх нормы уровня эндотелина-1 в плазме крови у больных с хрониче-

скими заболеваниями печени служит ранним диагностическим признаком развития синдрома портальной гипертензии. Определение патологически высокого уровня метаболитов оксида азота в этих больных — достоверный критерий синдрома портальной гипертензии, риска появления осложнений синдрома.

**Ключевые слова:** синдром портальной гипертензии, эндотелиальная дисфункция, диагностические критерии.

Romaniuk T.V., Dzyubanovsky I.Ya.

State Higher Educational Institution «Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky», Ternopil, Ukraine

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A PREDICTOR OF PORTAL HYPERTENSION SYNDROME AT THE EARLY STAGES

**Introduction.** Worldwide we observe an increase of portal hypertension syndrome frequency. Hypertension within the portal system in case of cirrhosis and diffuse liver affection are the major risk factors of esophageal varices bleeding in approximately 90 % of patients with cirrhosis. This also makes bleedings the most common complication of portal hypertension.

The initiating factor of portal hypertension development is endothelial dysfunction — an imbalance of vasoconstrictors and vasodilators in portal system. At the initial stage of portal hypertension endothelin-1 plays the main role in vasoconstriction. Nitric oxide is a second important regulator of visceral blood flow. Nitric oxide is a potent vasodilator, an antagonist of endothelin-1.

However today dynamics of endocrine regulators plasma concentration and their role in the development of portal hypertension syndrome is not studied enough.

**Purpose.** Investigation of endothelin-1 and nitric oxide concentrations at different stages of portal hypertension syndrome.

**Material and Methods.** Endothelial dysfunction is evaluated through the measuring of endothelin-1 and nitric oxide plasma concentration. The study was conducted in 3 groups of the patients: group I (n = 38) — patients with cirrhosis without clinical manifestations of portal hypertension, group II (n = 42) — patients with cirrhosis and symptomatic portal hypertension (esophageal varices and/or cardiac varices, splenomegaly, ascites), group III (n = 34) — patients with complicated portal hypertension caused by liver cirrhosis (bleeding of esophageal varices and/or cardiac varices, hypersplenism). The control group (n = 30) — physically healthy people of 23–37 years.

**Results and Discussion.** All patients of all groups showed a three-times increase of ET-1 in plasma. This fact indicates that the increase of endothelin-1 is the initiating element in the portal hypertension syndrome.

The level of endothelin-1 in the second and third groups showed a further increase of its level. In the second group the increase was almost 476 %, and in the third group — 635 %. Further increase in endothelin-1 plays an important role in the portal hypertension development and in the occurrence of its complications, such as: esophageal varices bleeding, bleeding of the secondary haemorrhoids, etc.

In patients of all groups level of nitric oxide metabolites was within the physiological norm. However, in the II group the level of nitric oxide metabolites was increased: nitrite anion 255.74 %, nitrate anion 341.41 % and their total level — 300.62 %. In the third group we observed that the level of nitrite anion increased in 472.01 %, nitrate anion — 679.96 %, and their overall level — 591.70 %. This means, that progressive increase of nitric oxide metabolites in plasma due to excessive endothelial nitroxid-production function causes decompensation of portal blood flow and the appearance of complications.

**Conclusions.** All patients with chronic diffuse liver disease have elevated levels of endothelin-1, which makes them a risk category of portal hypertension syndrome. Alternatively, these patients already have indirectly confirmed portal hypertension that is not clinically evident. Thus, measurement of endothelin-1 can serve as a reliable diagnostic criterion for early diagnosis of portal hypertension syndrome during the preclinical stage.

A particular pathognomonic point of portal hypertension pathophysiological mechanism is the endothelial nitroxid-production hyperproduction that begins the «vice circle» of portal hypertension and development of hyperdynamic circulatory status. The increase of nitric oxide metabolites is the clinical criterion of these disorders and obligate predictor of portal hypertension complications.

**Key words:** portal hypertension syndrome, endothelial dysfunction, diagnostic criteria.