



Ю.Ю. Рябокони, М.Ю. Колесник, А.В. Абрамов

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІЯЛЕЖНОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ТА СТУПЕНЯ ВИРАЗНОСТІ ЗМІШАНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічний гепатит С, криоглобулінемія, ендотеліальна дисфункція.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемия, эндотелиальная дисфункция.

Key words: chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, endothelial dysfunction.

Показано, що при хронічному гепатиті С ознаки ендотеліальної дисфункції виникають раніше за клінічні прояви криоглобулінемічного синдрому. Клінічна маніфестація HCV-асоційованого криоглобулінемічного синдрому супроводжується високим вмістом ендотеліну-1, низьким рівнем нітритів у сироватці крові, зменшенням реактивної гіперемії плечової артерії.

Показано, что при хроническом гепатите С биохимические и инструментальные признаки эндотелиальной дисфункции возникают раньше клинических проявлений криоглобулинемического синдрома. Манифестация HCV-ассоциированного криоглобулинемического синдрома сопровождается высоким содержанием эндотелина-1, низким уровнем нитритов в сыворотке крови и снижением реактивной гиперемии плечевой артерии.

In the work it is shown that in case of chronic hepatitis C signs of endothelial dysfunction arise before clinical manifestations of cryoglobulinemia syndrome. The manifestation of HCV-associated cryoglobulinemia syndrome is accompanied by the high content of endothelin-1, low level of nitrites in blood serum and depression of reactive hyperemia of a brachial artery.

Хронічному гепатиту С (ХГС) належить особлива роль у розвитку позапечінкових проявів, частота яких складає від 40 до 74% [1]. Роль HCV як провідного етіологічного чинника в розвитку HCV-асоційованої змішаної криоглобулінемії (КГЕ) підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенціальну змішану КГЕ (від 63 до 93%), виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в криопрециптатах, у тому числі в концентраціях, що в сотні або тисячі разів перевищують концентрації в супернатантах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [2,3]. Дані сучасної медичної літератури свідчать, що не існує органу або системи, що не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній КГЕ [4]. Змішана КГЕ виявляється у більшості хворих на ХГС, тривало може перебігати безсимптомно, проте з часом клінічні прояви виникають у половини хворих зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельтцера, постійно поповнюючись новими синдромами [5].

На сьогодні ендотелій розглядають як потужний автокринний, паракринний й ендокринний орган, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу майже будь-якого серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання [6]. Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема NO, та вазоконстриктори, зокрема ендотелін-1, взаємовідносини між якими регулюють самі ендотеліальні клітини на рівні автокринної регуляції [7]. Ендотеліальна вазодилатація визначається станом м'язової тканини оболонки судин та їх іннервації, а також ступенем еластичності судинної стінки [8].

При ХГС, з одного боку, в формуванні ендотеліальної дисфункції певну роль відіграє розвиток HCV-асоційованого КГЕ-васкуліту – запального ураження дрібних судин,

пов'язаного з відкладанням у їх стінці імунних депозитів, основою яких є криоглобуліни. З іншого боку, доведено можливість низького рівня реплікації HCV у деяких тканинах нелімфоїдного походження, у тому числі в ендотелії судин [9,10].

Значна роль дисфункції ендотелію в розвитку різних патологічних станів, наявність лише поодиноких наукових досліджень ролі ендотелію при хронічних гепатитах [11,12], нез'ясованість клініко-патогенетичної ролі порушень функції ендотелію в розвитку системних проявів ХГС зумовили напрямок здійсненого дослідження.

МЕТА РОБОТИ

Визначити взаємозв'язки змін параметрів ендотеліальної функції ендотелію та ступеня виразності HCV-асоційованої змішаної криоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням в гепатологічному центрі ЗОІКЛ перебували 68 хворих на ХГС (чоловіків – 37, жінок – 31). Вік хворих коливався від 28 до 62 років, в середньому склав $42,3 \pm 1,4$ років. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу – $3,9 \pm 0,5$ років. Усі пацієнти залучені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою. Хворі на ХГС розподілені на групи: I група – 16 хворих, які не мали клініко-лабораторних ознак змішаної КГЕ; II група – 14 пацієнтів з наявністю лише біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної КГЕ; III група – 38 хворих з наявністю клініко-лабораторних проявів змішаної КГЕ. Контрольну групу склали 15 здорових осіб.

Спектрофотометричним методом визначали вміст криоглобулінів у сироватці крові за методикою, принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичної щільності розчину



сироватки крові в буфері (рН=8,6) при 4°C та 37°C; а також визначали вміст нітритів, що є кінцевими стабільними метаболітами NO. Методом імуоферментного аналізу визначали кількісний вміст ендотеліну-1 у сироватці крові за методикою, запропонованою виробником (DRG, USA). Спеціальні лабораторні дослідження проведено в ЦНДЛ ЗДМУ (директор – д. мед. н., професор А.В. Абрамов).

Функціональний стан судинної системи визначали на основі реакції плечової артерії на стимули. УЗД плечової артерії проводили згідно рекомендацій Міжнародної робочої групи з вивчення реактивності плечової артерії [13] до та після тимчасової оклюзії артерії манжетом тонометра за допомогою лінійного датчика з частотою 12 МГц на апараті «MyLab50 CV» (Esaote, Італія). Ендотеліязалежну вазодилатацію розраховували як відношення змін діаметра на фоні реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, виражена у відсотках. Згідно до загальноприйнятих стандартів, нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра більше ніж на 10%. УЗД судин проведено асистентом кафедри сімейної медицини та терапії ФПО ЗДМУ к. мед. н. М.Ю. Колесником.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів досліджень показав що розвиток ендотеліальної дисфункції та ступінь її виразності у хворих на ХГС залежала від появи та виразності ознак змішаної КГЕ. Так, серед хворих I групи, які не мали клініко-лабораторних ознак змішаної КГЕ, лише у 6 (37,5%) зареєстровано зміни вмісту нітритів та/або вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові, у 5 (31,3%) осіб з цієї групи відзначено також зниження показника реактивної гіперемії плечової артерії. В середньому біохімічні показники ендотеліязалежної функції ендотелію (табл. 1) й інструментальні параметри (табл. 2) мали лише тенденцію до змін і не відрізнялись ($p > 0,05$) від відповідних параметрів здорових осіб.

При появі у хворих біохімічних ознак КГЕ, проте за відсутності її клінічних проявів (II група), зареєстровано зменшення ($p < 0,01$) вмісту в сироватці крові нітритів і збільшення ($p < 0,01$) вмісту ендотеліну-1, порівняно зі здоровими людьми (табл. 1). За результатами УЗД судин зниження показника реактивної гіперемії плечової артерії відзначено у половини хворих цієї групи, однак у середньому цей показник залишався в межах норми (табл. 2).

Значні зміни показників ендотеліязалежної функції ендотелію відзначено у хворих з наявністю клініко-біохімічних ознак змішаної КГЕ (III група). Вміст нітритів у сироватці крові був низьким, а вміст ендотеліну-1 високим порівняно не лише з показниками здорових осіб, але й відносно до даних хворих на ХГС I та II групи (табл. 1). У хворих III групи були клінічні прояви КГЕ-синдрому: у всіх пацієнтів астеновегетативні ознаки, у більшості хворих – артралгії (28 – 73,7%), у половини хворих цієї групи (19 – 50%) розвиток судинної пурпури з формуванням повної тріади Мельтцера.

Таблиця 1

Біохімічні показники ендотеліязалежної функції ендотелію у хворих на ХГС за наявності та при різному ступені виразності ознак змішаної КГЕ (M±m)

Група	Показник	Нітрити, мкМ/л	Ендотелін-1, нг/мл
Здорові люди (n=15)		0,028±0,001	0,916±0,040
I група хворих на ХГС (n=16)		0,030±0,002	0,988±0,041
II група хворих на ХГС (n=14)		0,024±0,001 *	1,025±0,035 *
III група хворих на ХГС (n=38)		0,017±0,001 * .. ***	1,113±0,023 * .. ***

Примітка: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$); ** – порівняно з хворими I групи ($p < 0,01$); *** – з хворими II групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Результати проби з реактивною гіперемією плечової артерії у хворих на ХГС за наявності та при різному ступені виразності ознак змішаної КГЕ (M±m)

Група	Показник	Діаметр плечової артерії, мм		Реактивна гіперемія, %
		до оклюзії	після оклюзії	
I група хворих на ХГС (n=16)		3,8±0,2	4,4±0,2	15,7±3,2
II група хворих на ХГС (n=14)		4,0±0,2	4,5±0,1	12,5±3,4
III група хворих на ХГС (n=38)		3,7±0,2	3,9±0,2	5,4±2,1 *

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з I групою хворих ($p < 0,01$).

Серед хворих цієї групи у кожного третього пацієнта (11 – 28,9%) відзначено розвиток НСV-асоційованого геморагічного васкуліту, у 6 (15,8%) – дерматологічні прояви у вигляді сітчастого ліведо або кропив'янки, у кожного десятого пацієнта (4 – 10,5%) – ураження нирок в рамках КГЕ-синдрому. До того ж, серед хворих III групи реєстрували позапечінкові прояви, що виходять за межі КГЕ-синдрому, зокрема ендокринологічні: НСV-асоційовані ураження щитоподібної залози (13 – 34,2%), цукровий діабет 2 типу; дерматологічні – червоний плоский лишай (6 – 15,8%), сухий синдром (7–18,4%). В поодиноких випадках реєстрували периферичну полінейропатію (2 – 5,3%), синдром Рейно (2 – 5,3%), НСV-асоційовану В-клітинну неходжкінську лімфому (1 – 2,6%), пізню шкірну порфірію (1 – 2,6%).

У хворих на хронічну НСV-інфекцію III групи значні зміни зареєстровано й за результатами УЗД ендотеліязалежної вазодилатації зі зниженням показника реактивної гіперемії плечової артерії в середньому до 5,4±2,1% (табл. 2). Частота виявлення зниження реактивної гіперемії плечової артерії була вище в групі пацієнтів з наявністю клініко-лабораторних проявів змішаної КГЕ, ніж серед пацієнтів I та II груп ($\chi^2=5,87$, $p < 0,01$). Нормальна реакція ендотелію збережена лише у 6 (15,8%) хворих. У інших пацієнтів цієї групи зареєстровано порушення вазомоторної функції ендотелію різного ступеня виразності. Так, у 17 (44,8%) пацієнтів зафіксовано зменшення реактивної гіперемії плечової

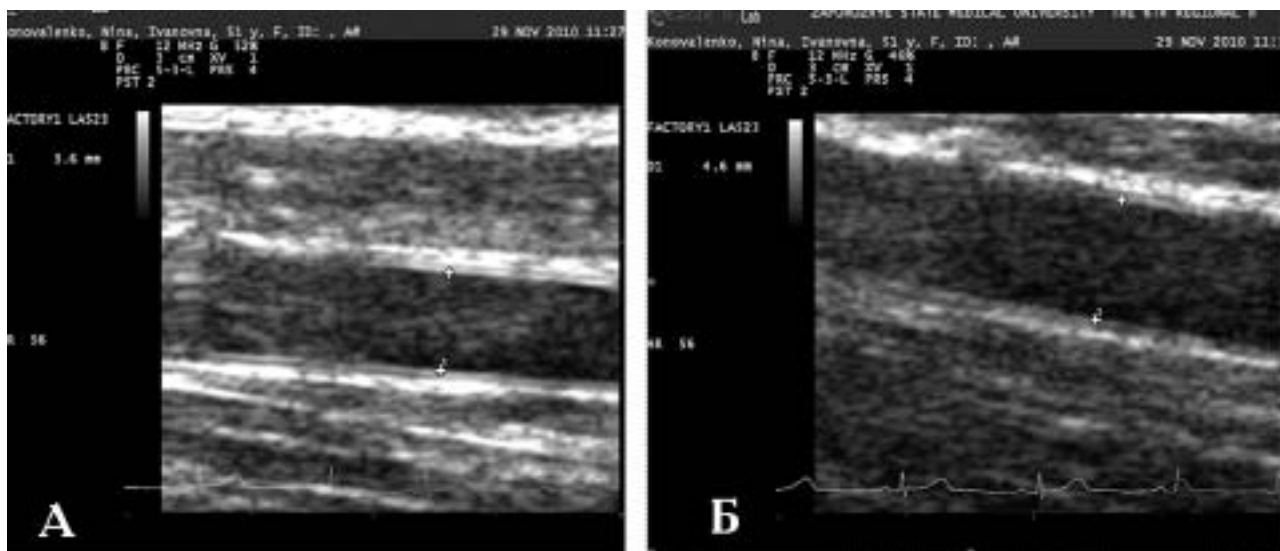


Рис. 1. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на фоні реактивної гіперемії (В) хворої К., 1951 р. н. з ХГС без клініко-біохімічних ознак КГЕ.

артерії нижче 10%; у 11 (28,9%) пацієнтів зареєстровано відсутність реакції плечової артерії на декомпресію просвіту артерії; а у 4 (10,5%) хворих відзначено патологічну вазоконстрикцію.

За результатами аналізу рівня кріокриту у пацієнтів досліджуваних груп виявлено, що поява клінічних ознак КГЕ-синдрому залежить від рівня кріокриту. Так, у хворих з наявністю клінічних ознак КГЕ рівень кріокриту був достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які мали лише лабораторні ознаки КГЕ: $3,17 \pm 0,12$ проти $2,68 \pm 0,16$ од. До того ж, рівень кріокриту у хворих на ХГС мав кореляцію з тривалістю перебігу лабораторно підтверженої НСV-інфекції ($r = +0,33$, $p < 0,05$), що свідчить про закономірність появи клінічних проявів КГЕ при збільшенні тривалості захворювання. Тривалість перебігу лабораторно підтверженої НСV-інфекції у хворих III групи була достовірно більшою ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів II групи і складала відпо-

відно $4,36 \pm 0,56$ проти $2,7 \pm 0,6$ років.

На рис. 1, 2 продемонстровано реакції плечової артерії при здійсненні проби з реактивною гіперемією: нормальна реакція у хворої за відсутності клініко-біохімічних ознак КГЕ (рис. 1), відсутність реакції у хворого з високим рівнем кріокриту та наявності клінічних проявів КГЕ-синдрому, зокрема триада Мельтцера, НСV-асоційовані геморагічний васкуліт і хронічний гломерулонефрит (рис. 2).

Відомо, що ендотелій бере участь майже в усіх процесах, що визначаються як гомеостаз, гемостаз й запалення, а також це перший орган-мішень, що найпершим реалізує багато ланок патогенезу різних захворювань [6]. При цьому патологічні зміни судин можуть мати безсимптомний перебіг протягом кількох років, а гемодинамічні зміни на доклінічному етапі виникають насамперед на рівні мікроциркуляції [14]. Виявлені у здійсненому дослідженні дані щодо біохімічних та інструментальних ознак ендотеліальної

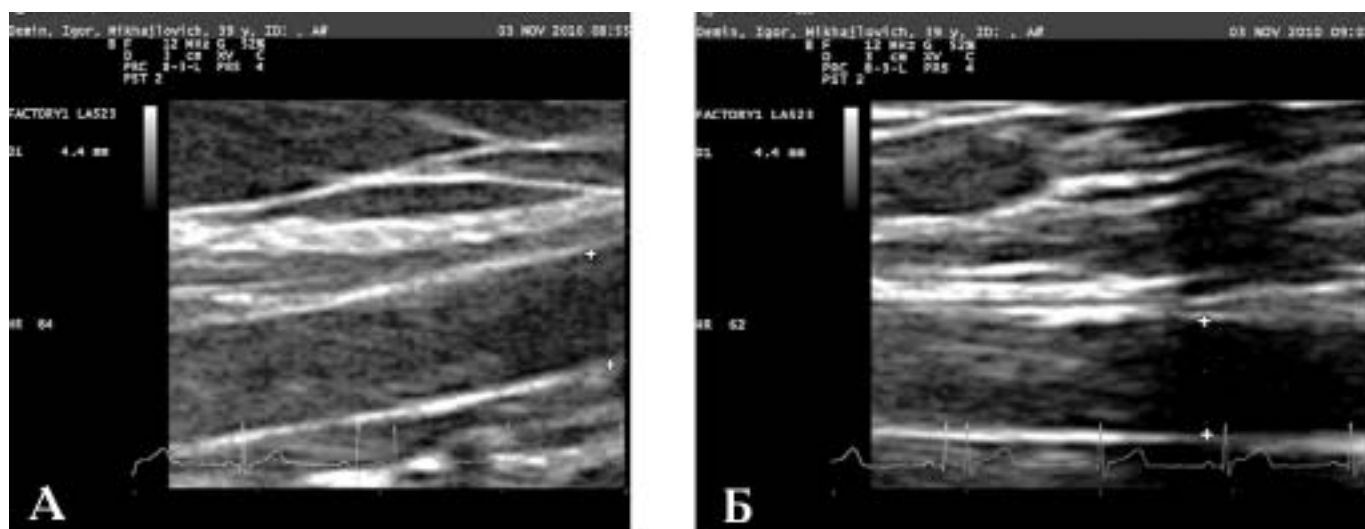


Рис. 2. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на фоні реактивної гіперемії (В) у хворого Д., 1971 р. н. на ХГС з наявністю біохімічних і клінічних ознак КГЕ-синдрому.



дисфункції, що виникають раніше за клінічні прояви КГЕ у хворих на ХГС, свідчать про період безсимптомного перебігу патологічних змін судинної стінки; це призводить до несвоечасної діагностики та лікування. Отримані результати, на нашу думку, свідчать про необхідність визначення функції ендотелію для прогнозування перебігу ХГС і подальшої розробки індивідуального підходу до патогенетичного лікування.

Виявлену закономірність підтверджують результати інших досліджень. Так, підвищення рівня ендотеліну-1 у пацієнтів з цукровим діабетом реєструють ще за відсутності клінічних проявів судинної патології, а при прогресуванні діабетичної нефропатії ендотеліальна дисфункція поглиблюється [15].

ВИСНОВКИ

1. Розвиток і прогресування ендотеліальної дисфункції відіграє значну роль у маніфестації клінічних ознак HCV-асоційованої КГЕ.

2. Клінічна маніфестація HCV-асоційованого КГЕ-синдрому супроводжується найбільш вираженою дисфункцією ендотелію, що підтверджується високим вмістом ендотеліну-1, низьким рівнем нітритів у сироватці крові та зменшенням реактивної гіперемії плечової артерії.

3. Для прогнозування ризику клінічної маніфестації КГЕ-синдрому при ХГС в комплекс динамічного спостереження доцільно включати дослідження вмісту криоглобулінів у сироватці крові та визначати показники ендотеліозалежної функції ендотелію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Игнатова Т.М.* Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / *Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов* // РМЖ. – 2001. – №2. – С. 13–18.
2. *Sene D.* Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / *D. Sene, N. Lima* // *Metabolic Brain Disease*. – 2004. – Vol. 19. – P. 357–381.
3. *Ferri C.* HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / *C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato* // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 2003. – Vol. 21. – P. 78–84.
4. *Мальков П.Г.* Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С / *П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина* // *Успехи современного естествознания*. – 2008. – № 11. – С. 36–42.
5. *Мальшико Е.Ю.* Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / *Е.Ю. Мальшико, Н.А. Константинова, Е.Н. Семёнова* // *Клиническая медицина*. – 2001. – №1. – С. 9–14.
6. *Авраменко Н.Ф.* Эндотелиальная дисфункция – только кардиологическая проблема? / *Н.Ф. Авраменко, В.В. Сыволап, З.Е. Григорьева* // *Запорожский медицинский журнал*. – 2010. – №2. – С. 52–60.
7. *Тумов В.Н.* Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / *В.Н. Тумов* // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. – №2. – С. 3–16.
8. *Komai H.* Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the brachial artery in patients with atherosclerosis peripheral vascular disease / *H. Komai, Y. Higami, H. Tanaka* // *Angiology*. – 2008. – Vol. 59. – P. 52–56.
9. *Mayo M.J.* Extrahepatic manifestation of hepatitis C infection / *M.J. Mayo* // *Am. J. Sci*. – 2002. – Vol. 325. – P. 135–148.
10. *Weng W-K.* Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / *W-K. Weng, S. Levy* // *Leukemia Lymphoma*. – 2003. – Vol. 44. – P. 1113–1112.
11. *Виноградов Н.А.* Синтез оксида азота и эндокринная система при вирусных гепатитах различной этиологии / *Н.А. Виноградов* // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – №1. – С. 74.
12. *Щекотова А.П.* Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / *А.П. Щекотова, В.В. Щекотов, И.А. Булатова* // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. – №10. – С. 24–26.
13. *Лелюк В.Г.* Ультразвуковая ангиология / *В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк* – М., 2003. – 324 с.
14. *Munzel T.* Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / *T. Munzel, C. Sinning, F. Posl* // *Annals of medicine*. – 2008. – Vol. 40. – P. 180–183.
15. *Пхакадзе О.Г.* Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет I типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / *О.Г. Пхакадзе* // *Ендокринологія*. – 2008. – Т. 13, №2. – С. 220–226.

Відомості про авторів:

Рябокоть Ю.Ю., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

Колесник М.Ю., к. мед. н., асистент каф. сімейної медицини та терапії ФПО ЗДМУ.

Абрамов А.В., д. мед. н., професор каф. патологічної фізіології, директор ЦНДІ ЗДМУ.

Адреса для листування:

Рябокоть Юрій Юрійович, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, курс дитячих інфекційних хвороб.

Тел.: (061) 214 95 20.

Поступила в редакцію 16.01.2012 г.