УДК 616.13/.14-018.74-005.1-08-02:616.12-008.331.1:616-056.527:616.36-003.826

Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Кузьмінська О. Б., Копчук Т. Г., Доманчук Т. І., Юрнюк С. В.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ ТА ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІІ СТАДІЇ, ОЖИРІННЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Мета дослідження: встановити особливості функціонального стану ендотелію та показників гомеостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння І-ІІ ступеня та гіпертонічної хвороби ІІ стадії. Матеріал і методи. Обстежено 140 хворих, з яких 60 хворих на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням І ступеня (1 група), 60 хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби ІІ стадії та ожирінням І ступеня (2 група) та 20 хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії та ожирінням І ступеня (3 група) та 20 практично здорових осіб. Для визначення залежності перебігу гіпертонічної хвороби від наявності неалкогольного стеатогепатиту групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. В результаті досліджень було встановлено, що поглиблення недостатності функцій ендотелію при гіпертонічній хворобі на тлі неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння є важливою ланкою патогенезу судинних розладів, зокрема зростання показників судинного опору в басейні загальної печінкової артерії, який компенсується гіперпродукцією NO і призводить до вазодилятації венозної ланки печінкового кровообігу, сприяє розвитку венозного стазу, сладжу формених елементів крові, створює умови до тромбоутворення. Зазначені зміни призводять до хронічного персистування стану «ішемії-реперфузії» печінки, за умов компенсації гіперкінетичним типом кровообігу при неалкогольному стеатогепатиті, що сприяє підсиленню процесів ушкодження ендотелію та гепатоцитів та прогресуванню неалкогольного стеатогепатиту.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гіпертонічна хвороба, ожиріння, ендотеліальна дисфункція, перфузія, вазодилятація.

Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обгрунтування диференційованого лікування», № державної реєстрації 0111U006303.

Вступ

Медичне та соціальне значення неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) зумовлено високою частотою, ураженням осіб молодого і середнього віку, схильністю до прогресування та розвитком ускладнень як з боку печінки, так і серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1;2;3]. У США НАСГ посів перше місце серед захворювань печінки та складає 20-30% населення країни [4;5;8] і, як очікується, ця цифра буде лише зростати з підвищенням поширеності ожиріння в США та інших західних країнах [4;6;8].

В цілому патогенетичні механізми формування ССЗ у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖБП) представлені ліпотоксичністю вільних жирних кислот (ВЖК), особливо постпрандіальною гіперліпідемією, інсулінорезистентністю (ІР), формуванням системної запальної відповіді, ендотеліальною дисфункцією (ЕД), а також активізацією процесів оксидативного стресу і ліпідної пероксидації (ПОЛ) [1;4;6;11;12].

В останні роки з'являється все більше даних про те, що значну роль у розвитку та прогресуванні НАСГ відіграють ушкодження і дисфункція ендотелію [5;7;13]. Ендотелій бере участь у підтримці локального гомеостазу та проліферації клітин судинної стінки, тонусу судин, а також служить одним з перших органів-мішеней, який залучений в патологічний процес при захворюваннях серця і печінки [5;7].

Ендотеліальна дисфункція, що наступає при впливі ушкоджуючих агентів (механічних, інфекційних, імунокомплексних тощо), змінює його ендокринну активність [5;7]. Причиною ЕД можуть бути різні стани: артеріальна гіпертензія (АГ), ішемія, гіпоксія тканин і судинної стінки, вільнорадикальне пошкодження, дія цитокінів та імунних комплексів, тривала стійка гіперглікемія, гіпергомоцистеїнемія, ендо- та екзогенні інтоксикації, вікові зміни і т. п. [5;9;13]. Пошкодження ендотелію порушує баланс між вазоконстрикцією та вазодилатацією й ініціює ряд процесів, які сприяють розвитку атеросклерозу. До них відносяться підвищена проникність ендотелію, агрегація тромбоцитів, адгезія лейкоцитів і цитокінів [13]. ЕД незалежно від локалізації практично завжди передує пошкодженню або порушенню функціонування будь-якої судини [9;13]. Порушення виявляються практично при всіх серцево-судинних захворюваннях, в тому числі при атеросклерозі і гіпертонічній хворобі, цукровому діабеті, неалкогольній жировій хворобі печінки. В основі розвитку ЕД лежить зниження синтезу монооксиду нітрогену (NO) в ендотеліоцитах, який служить посередником ендотелійзалежної вазодилятації [5;7;13].

Ймовірно, механізми фіброзу в різних органах подібні. Можливо, це пов'язано з тим, що фіброз - системний процес, що починається з судинного русла. Процес запалення і зміни судин на тлі ЕД слугують початковим етапом у розвитку фіброзу тканин [1;5;10]. Швидше за все, існують певні

паралелі в розвитку фіброзу судин, серця, печінки та інших органів, обумовлені однаковими клінічними предикторами його формування [1;10;12].

ЕД передує розвитку НАЖБП. В останні роки з'являється все більше досліджень, які демонструють, що ЕД виникає ще до розвитку запалення і (або) фіброзу в печінці [13]. Неушкоджений синусоїдальний ендотелій має важливе значення для підтримки фізіології печінки, а порушення його функції можуть відігравати важливу роль у розвитку та прогресуванні НАЖБП. У деяких роботах було показано, що зниження продукції NO сприяє збільшенню внутрішньопечінкового судинного опору і, отже, розвитку портальної гіпертензії, яка додає свій внесок у прогресування хвороби [5;13]. При нормальній функції синусоїдальних ендотеліальних клітин за допомогою синтезу NO гальмується активація зірчастих клітин печінки [1;13]. Таким чином, NO служить потужною природною протифіброзною молекулою, а інтактний синусоїдальний ендотелій - це необхідна складова ланка для регенерації печінки [13].

Мета дослідження

Встановити особливості функціонального стану ендотелію та показників гомеостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі ожиріння I-II ступеня та гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II).

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 140 хворих: з яких 60 хворих на НАСГ із ожирінням I ступеня (1 група), 60 хворих на НАСГ із коморбідним перебігом ГХ II стадії та ожирінням I ступеня (2 група) та 20 хворих на ГХ II стадії та ожирінням I ступеня (3 група) та 20 ПЗО. Для визначення залежності перебігу ГХ від наявності НАСГ групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння.

Діагноз НАСГ установлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів ультрасонографічного дослідження (УСД) та морфологічного дослідження печінки за рекомендованим МОЗ України нормативним актом: Наказом МОЗ України від 13.06.2005 за № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» з урахуванням МКХ 10-го перегляду.

Діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії встановлювався на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ (1999) та рекомендацій Українського товариства кардіологів (2011) після детального клініко-інструментального обстеження хворих та виключення симптоматичної АГ. Відповідно до рекомендацій ESH-ESC (2003), 22 хворих мали АГ I ступеня (м'яку), 18 хворих – АГ II ступеня (помірну). Згідно з критеріями ВООЗ (1999), 40 хворих мали есенціальну АГ II стадії.

Дослідження функції ендотелію проводили неінвазивним методом шляхом визначення ендотелійзалежної вазодилятації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА), використовуючи пробу з реактивною гіперемією. При цьому застосовували систему ALOKA-4000 (Японія), оснащену лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц у триплексному режимі. Виміри проводилися триразово за стандартною методикою Celermajer D.S. і співавт. Адекватною реакцією вважали вазодилятацію на 10% і вище від вихідного значення діаметра судини. Менші значення або ж парадоксальна вазоконстрикція є патологічною відповіддю на даний стимул і свідчить про наявність ЕД. Функціональний стан ендотелію також вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green із співавт., вмістом у крові ендотеліну-1 (ЕТ-1) ((DRG) методом імуноферментного аналізу (ІФА), визначенням показника кількості десквамованих ендотеліоцитів (КДЕ). Для аналізу стану печінкового кровообігу за умов коморбідності НАСГ із ГХ II було проведено доплерографічне дослідження ворітної (в.в.), селезінкової вен (с.в.) та загальної печінкової артерії (з.п.а.). Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Стьюдента, Пірсона) на PC AMD Athlon 64 за допомогою комп'ютерних програм Statistica 5.1 (StatSoft, Inc., США) та SPSS 10.0.5. Standart Version.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно із отриманими даними (табл. 1), у хворих на НАСГ встановлено вірогідне збільшення D в.в. у порівнянні з ПЗО на 20,4 %, у хворих на НАСГ із ГХ – на 34,4 % ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці показника між групами ($p<0,05$). Швидкість кровотоку у хворих на НАСГ вірогідно не змінювалась, хоча мала тенденцію до зниження ($p>0,05$), а у хворих на НАСГ із ГХ було зареєстровано вірогідне зменшення V в.в. на 22,5 % ($p<0,05$). Зміни Q в.в. були невірогідні ($p>0,05$), однак вірогідне збільшення КІ в обох групах спостереження у порівнянні з ПЗО: відповідно у 1,7 та 2,3 раза ($p<0,05$) вказує на приховані розлади портального кровообігу, зумовлені зниженням його швидкості внаслідок зростання опору, які компенсуються збільшенням діаметру ворітної вени. Зниження КІ свідчить про формування обструкції у системі синусоїдів при НАСГ внаслідок збільшення об'єму клітинної маси гепатоцитів за їх стеатозу, запального набряку, наявності некрозів та поліморфноклітинної інфільтрації печінкових часточок, а також і внаслідок фіброзу печінки F2-3 стадії, у т.ч. перицелюлярного, перисинусоїдального, центролобулярного і фіброзу портальних трактів.

При аналізі показників кровообігу селезінкової вени встановлено вірогідне збільшення D с.в.: у хворих на НАСГ – на 5,9 % у порівнянні з

ПЗО, при НАСГ із ГХ – на 9,8 % (p<0,05), що можна вважати як проявом зростання тиску у портальній системі, так і компенсаторною реакцією на зниження перфузійної здатності загальної системи (табл. 1). Незважаючи на те, що параметри Vсис, Vд. та Vсер. у селезінковій вені вірогідно не змінювались, показник Q с.в. вірогідно зростав у хворих на НАСГ – у 1,5 раза, НАСГ із ГХ – у 1,8 раза (p<0,05) із вірогідною міжгруповою різницею (p<0,05). Показник ВСВІ в обох групах спостереження був знижений: відповідно на 25,6 % та 41,0 % (p<0,05) у порівнянні з ПЗО, що вказує на істотний перерозподіл кровотоку у венах ворітної системи в напрямку селезінки.

Аналіз результатів дослідження показників артеріальної ланки печінкового кровообігу вказує на вірогідне збільшення D з.п.а. на 5,9 % та 9,8 % (p<0,05), Vсер з.п.а. у хворих на НАСГ (на 12,5 % та 19,0 % (p<0,05)), тенденцію до зниження об'ємного кровотоку у хворих 1-ї групи та його зростання у 2-й групі спостереження (p>0,05).

Таблиця 1

Показники портального кровообігу у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності гіпертонічної хвороби (M±m)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих	
		НАСГ, n=30	НАСГ +ГХ, n=30
D в.в., мм.	9,3±0,45	11,2±0,32 *	12,5±0,24 */**
V сер. в.в., см/с.	28,5±1,32	24,8±1,39	22,1±1,42 *
Q в.в., мл/хв.	1427,5±115,3	1482,3±42,15	1529,9±57,81
КІ	0,24±0,017	0,40±0,013 *	0,56±0,026 */**
D с.в., мм.	6,7±0,23	8,0±0,34 *	8,4±0,28 *
V сер. с.в., см/с.	17,5±1,48	18,8±0,73	21,0±1,04
Q с.в., мл/хв.	364,9±43,25	537,5±22,10 *	671,8±31,72 */**
ВСВІ	3,9±0,21	2,9±0,18 *	2,3±0,07 */**

*Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05);*
*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05).*

Таблиця 2

Показники артеріального кровотоку у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності гіпертонічної хвороби (M±m)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих	
		НАСГ, n=30	НАСГ+ГХ, n=30
D з.п.а., мм.	5,1±0,09	5,4±0,05 *	5,6±0,03 */**
V сер. з.п.а., см/с.	68,1±3,07	76,5±2,53 *	80,9±3,11 *
Q з.п.а., мл/хв.	679,2±47,23	632,5±38,15	698,3±32,64
ПІ з.п.а.	1,35±0,062	1,53±0,024 *	1,67±0,032 */**
ІАП	0,32±0,011	0,29±0,007	0,31±0,020
ПСІ	21,1±1,57	16,2±0,59 *	13,2±0,35 */**

*Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);*
*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05).*

Зазначені зміни сприяли вірогідному зростанню ПІ у хворих на НАСГ – на 9,3 %, НАСГ із ГХ – на 19,3 % (p<0,05) із наявністю міжгрупової різниці (p<0,05) (табл. 2). Слід також зазначити, що у хворих обох груп реєстрували незначне зниження ІАП (p>0,05), що виникло внаслідок змін швидкості об'ємного кровотоку.

Наслідком встановлених змін стало вірогідне зниження ПСІ у хворих на НАСГ – у 1,3 раза, НАСГ із ГХ – у 1,6 раза із наявністю вірогідної різниці між групами (p<0,05), що вказує на істотну роль у механізмах прогресування НАСГ зростання показників артеріальної перфузії печінки за коморбідної ГХ (табл. 2).

Результати проведеного кореляційного аналізу у 3-й групі хворих свідчать про те, що системні гемодинамічні розлади, а саме підвищення САТ і, особливо ДАТ, сприяють розвитку розладів печінкового кровообігу у хворих на НАСГ. Так, нами встановлено наявність кореляційного зв'язку між САТ та КІ (r=0,77, p<0,05), САТ та D в.в. (r=0,53, p<0,05), між САТ та ПСІ (r=-0,43 (p<0,05)); ДАТ та ПСІ (r=-0,51 (p<0,05)); САТ та ПІ (r=0,53 (p<0,05)), між ДАТ та ПІ (r=0,62 (p<0,05)) у обстежених хворих. Отримані дані також вказують на взаємообумовленість артеріальної гіпертензії та порушення процесів артеріальної перфузії печінки у хворих із коморбідним перебігом НАСГ, ожиріння та ГХ II стадії.

Таким чином, у хворих на НАСГ із коморбідною ГХ був встановлений гіперкінетичний тип печінкового кровообігу з вірогідним збільшенням діаметру ворітної вени та конгестивного індексу. Лінійна швидкість кровоплину по ворітній вені була незначно знижена, а ворітно-селезінковий венозний індекс знижувався вірогідно, що свідчить про істотне зростання венозного кровотоку по селезінковій вені. Системна артеріальна гіпертензія сприяла зростанню лінійної швидкості кровоплину у системі загальної печінкової артерії, збільшенню її діаметра, зростанню об'ємного кровотоку, та, в цілому, збільшенню артеріальної квоти синусоїдального кровообігу, підтвердженням чого було вірогідне зниження печінкового судинного індексу. Описані параметри вказують на суттєву роль артеріальної гіпертензії у прискореному, у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ, формуванні портальної гіпертензії у

хворих на стеатогепатит ще до переходу у стадію цирозу печінки.

Наявність ендотеліальної дисфункції оцінювали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену – нітритів та нітратів, ендотеліну-1 методом ІФА, кількістю десквамованих ендотеліоцитів та ендотелійзалежною вазодилятацією плечової артерії.

Результати проведеного дослідження показали, що у хворих на НАСГ було встановлено істотне зростання вмісту NO у крові у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$) у 1-й групі – у 2,1 раза, 2-й групі - у 2,6 раза ($p<0,05$), у пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ зміни були невірогідні ($p>0,05$). Доведена роль нітрозитивного стресу в патогенезі НАСГ, підтвердженням якого є зростання концентрації нітрозотіолів, пероксинітриту та інших метаболітів NO у крові. Підсилене утворення пероксинітриту внаслідок генерації NO лейкоцитами є важливим аспектом ушкоджувальної дії та запального процесу при НАСГ (табл. 3).

Таблиця 3

Показники функціонального стану ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності коморбідної гіпертонічної хвороби II стадії та у практично здорових осіб (M ±m)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих		
		1 група (НАСГ) n=30	2 група (НАСГ+ГХ) n=30	3 група (ГХ) n=20
NO крові, мкмоль/л	15,32±1,225	32,49±1,318 *	40,51±1,173 */**	17,32±3,345**/***
ЕТ-1, пмоль/л	6,17±0,854	10,25±0,457 *	18,83±0,559 */**	15,34±0,772*/**/***
ЕЗВД ПА,%	15,10±1,153	11,52±0,729	7,47±0,328 */**	8,01±0,594 */**
КДЕ $x10^4$/л	3,03±0,204	3,85±0,123 *	5,80±0,127 */**	5,72±0,104 */**

*Примітки: 1. * - вірогідність різниці показників порівняно з групою ПЗО ($p<0,05$); 2. ** - вірогідність різниці показників порівняно з хворими 1 групи ($p<0,05$); 3. *** - вірогідність різниці показників порівняно з хворими 2 групи ($p<0,05$).*

Отримані дані можуть свідчити не лише про наявність дисфункції ендотелію, але й про високу інтенсивність нітрозитивного стресу, яка знаходилась у кореляційній залежності із показниками печінкового кровообігу: між вмістом NO та D в.в. ($r=0,48$, $p<0,05$), між вмістом NO та ПСІ ($r=-0,53$, $p<0,05$), вмістом NO та ВСВІ ($r=-0,59$, $p<0,05$), а також зростала із зростанням активності цитолізу гепатоцитів: між вмістом NO та АЛТ ($r=0,51$, $p<0,05$). Патологічна гіперпродукція NO ендотеліем та лейкоцитами запальних інфільтратів у печінці сприяла розвитку нітрозитивного стресу при НАСГ, а за умов ГХ ще і призводила до збільшення діаметру ворітної вени, зростання артеріальної та селезінкової квот синусоїдального кровообігу та суттєвого венозного застою у печінці. Встановлену гіпернітратемію також можна вважати компенсаторною у відповідь на гіперпродукцію ЕТ-1 у всіх групах спостереження. Так, вміст ЕТ-1 перевищував показник у ПЗО відповідно у хворих 1-ї групи у 1,7 раза, 2-ї групи – у 3,0 раза, 3-ї групи – у 2,5 раза ($p1-3<0,05$). Проведені дослідження вказують на взаємозумовленість порушення функціонального стану ендотелію у хворих на НАСГ із розвитком та прогресуванням ГХ. Підтвердженням наявності вираженої ЕД у хворих на НАСГ із ГХ стало вірогідне зростання КДЕ у 2-й та 3-й групах хворих у 1,9 раза ($p2-3<0,05$). Максимальні прояви ЕД серед груп порівняння були нами встановлені у хворих 2-ї та 3-ї груп, де були встановлені вірогідні розлади ЕЗВД ПА: зниження у 2,0 та 1,9 раза ($p2,3<0,05$), що вказує на взаємообумовлюючу роль ГХ та ЕД. Генерація нейтрофілами під час загострення НАСГ значної кількості активних форм кисню та нітрогену та гіперпродукція NO ендотеліем та лімфоцитами із прогресуючим ушкодженням ендотелію (зростання КДЕ) призводить до істотної ЕД (зниження співвідношення NO до ЕТ-1 2,2 проти 2,5 у ПЗО), що супроводжується мозаїчними ангіоспазмами артерій внаслідок гіперпродукції ЕТ-1 та паретичною вазодилятацією вен системи ворітної вени внаслідок гіперпродукції NO, істотними розладами плинності крові та підсиленням процесів адгезії формених елементів до судинної стінки. На підтвердження даної тези свідчать результати проведеного кореляційного аналізу, який виявив залежність між вмістом у крові NO та D в.в. ($r=0,49$ ($p<0,05$)), між вмістом у крові NO та Q с.в. ($r=0,52$ ($p<0,05$)), між вмістом у крові NO та ПІ ($r=0,43$ ($p<0,05$)), між вмістом у крові NO та ПСІ ($r=-0,56$ ($p<0,05$)), вмістом у крові ЕТ-1 та ІРС з.п.а. ($r=0,41$ ($p<0,05$)), між ІРС з.п.а. та ЕЗВД ПА ($r=-0,33$ ($p<0,05$)). Таким чином, наявність ЕД бере участь у розвитку розладів печінкового кровообігу як у відношенні впливу на венозну, так і на артеріальну ланки.

Висновки

Отже, поглиблення недостатності функцій ендотелію при ГХ на тлі НАСГ та ожиріння є важливою ланкою патогенезу судинних розладів, зокрема зростання показників судинного опору в басейні загальної печінкової артерії, який компенсується гіперпродукцією NO і призводить до вазодилятації венозної ланки печінкового кровообігу, сприяє розвитку венозного стазу, сладжу формених елементів крові, створює умови до тромбоутворення. Зазначені зміни призводять до хронічного персистування стану «ішемії-реперфузії» печінки, за умов компенсації гіперкінетичним типом кровообігу при НАСГ, що сприяє підсиленню процесів ушкодження ендотелію та гепатоцитів та прогресуванню НАСГ.

Перспектива подальших наукових досліджень

Розробка методу ранньої діагностики та лікування фіброзування печінки за біохімічними ма-

ркерами фіброзоутворення при неалкогольному стеатогепатиті на тлі ожиріння та супровідної ХХН I-III стадії.

Література

1. Драпкина О. М. Фиброз у пациентов с метаболическим синдромом / О.М. Драпкина, Т. А. Деева, Н. П. Волкова // Российские медицинские вести. – 2014. − № 4. – С. 25-40.
2. Хухліна О. С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування: монографія / О. С. Хухліна, О. Є. Мандрик. − Чернівці; 2014. – 203 с.
3. Brunt E. M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings / E. M. Brunt, D. E. Kleiner, L. A. Wilson [et al.] // Hepatology. − 2011. − Vol. 53, № 3. − P. 810-820.
4. Chalasani N. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. − № 107. – P. 811–826.
5. Colak Y. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Y. Colak, E. Senates, A. Yesil [et al.] // Endocrine. − 2013. − № 43. – P. 100-107.
6. Farrell G. C. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications / G. C. Farrell, D. van Rooyen, L. Gan [et al.] // Gut Liver. - 2012. - Vol. 6, № 2. - P. 149-171.
7. Federico A. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction / A. Federico, M. Dallio, M. Masarone [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. − 2016. − № 20. – P. 4731-4741.
8. Gambino R. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano // Ann. Med. – 2011. − № 43. – P. 617-649.
9. Kim D. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification / D. Kim, S.Y. Choi, E. H. Park [et al.] // Hepatology. – 2012. − № 56. – P. 605-613.
10. Lichtinghagen R. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values / R. Lichtinghagen, D. Pietsch, H. Bantel [et al.] // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, № 2. – P. 236-242.
11. Nascimbeni F. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines / F. Nascimbeni, R. Pais, S. Bellentani [et al.] // J. Hepatol. −2013. – Vol. 59, № 4. – P. 859-871.
12. Pagadala M. R. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis / M. R. Pagadala, A. J. McCullough // Clin. Liver Dis. − 2012. − Vol. 16, № 3. − P. 487-504.
13. Pasarin M. Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a model of NAFLD / M. Pasarin, V. LaMura, G. Gracia-Sancho [et al.] // PLoS One. −2012. − №7(4). – P. 327-385.

Реферат

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ, ОЖИРЕНИЕМ И НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Хухлина О. С., Антонив А. А., Мандрик О. Е., Кузминская О. Б., Копчук Т. Г., Доманчук Т. И., Юрнюк С. В.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, ожирение, эндотелиальная дисфункция, перфузия, вазодилатация.

Цель исследования: установить особенности функционального состояния эндотелия и показателей гомеостаза у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне ожирения I-II степени и гипертонической болезни II стадии (ГБ II). Материал и методы. Обследовано 140 больных, из которых 60 больных НАСГ с ожирением I степени (1 группа), 60 больных НАСГ с коморбидным течением ГБ II стадии и ожирением I степени (2 группа) и 20 больных ГБ II стадии и ожирением I степени (3 группа) и 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ). Для определения зависимости течения ГБ от наличия НАСГ группы больных были рандомизированы по возрасту, полу, степени ожирения. В результате исследований было установлено, что углубление недостаточности функций эндотелия при ГБ на фоне НАСГ и ожирения является важным звеном патогенеза сосудистых расстройств, в частности рост показателей сосудистого сопротивления в бассейне общей печеночной артерии, который компенсируется гиперпродукцией NO и приводит к вазодилатации венозного звена печеночного кровообращения, способствует развитию венозного стаза, сладжа форменных элементов крови, создает условия для тромбообразования. Указанные изменения приводят к хроническому персистированию состояния «ишемии-реперфузии» печени, в условиях компенсации гиперкинетическим типом кровообращения при НАСГ, что способствует усилению процессов повреждения эндотелия и гепатоцитов и прогрессированию НАСГ.

Summary

THE FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM AND INDICATORS OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION OF 2ND STAGE, OBESITY AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Mandryk O. Ie., Kuzminska O. B., Kopchuk T. H., Domanchuk T. I., Yurniuk S. V.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, hypertonic disease, obesity, endothelial dysfunction, perfusion, vasodilatation.

The aim of the study was to determine the features of the functional state of endothelium and homeostasis indices in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) on the background of obesity of the I-II degree and hypertonic disease of the II stage (HDII). Material and methods. 140 patients were examined: 60 patients with NASH and obesity of I degree (1 group), 60 patients with NASH and comorbid HD of II stage and obesity of I degree (group 2) and 20 patients with HD of II stage and obesity of I degree (3 group) and 20 practically healthy people. All groups of patients were randomized according to age, sex, degree of obesity. As a result of the research, it was found that the deepening of the endothelial disfunction in patients with HD on the background of NASH and obesity is an important link in the pathogenesis of vascular disorders. The growth of vascular resistance in the basin of the common hepatic artery, which is compensated by hyperproduction of NO and leads to vasodilation of the venous link of the liver blood circulation, promotes the development of venous stasis, slurry formation of blood cells, creates conditions for thrombotic formation. These changes lead to chronic persistence of the state of "ischemia-reperfusion" of the liver parenchyma, under the conditions of compensation for the hyperkinetic type of blood circulation under NASH, which contributes to the strengthening of endothelial and hepatocyte damage and progression of NASH.