

УДК: 616.36-004-06+611.018.74:616-008.6]-074

Є.С. СІРЧАК

/Ужгородський національний університет/

Динаміка лабораторних маркерів дисфункції ендотелію у хворих з ускладненими формами цирозу печінки

Резюме

Динамика лабораторных маркеров дисфункции эндотелия у больных с осложненными формами цирроза печени

Е.С. Сирчак

Приведены результаты обследования 387 больных циррозом печени. Степень поражения печени определяли с помощью ¹³C-метацетинового дыхательного теста, по результатам которого больные циррозом печени были классифицированы по классам тяжести в соответствии со шкалой Child-Pugh. С целью определения функционального состояния печени использовали специально разработанные тесты на основе лабораторных показателей крови. При сопоставлении результатов ¹³C-метацетинового дыхательного теста с результатами специальных тестов выявили закономерность повышения их показателей в зависимости от выраженности нарушения функционального состояния печени. Также были выявлены изменения уровня вазоактивных соединений, что свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия сосудов у больных циррозом печени. Установлена зависимость между степенью нарушения функционального состояния печени и динамикой изменения концентрации вазоактивных соединений, влияющих на эндотелий сосудов, а именно между содержанием эндотелина-1, фактора фон Виллебранда, антитромбина III и D-димера.

Ключевые слова: цирроз печени, эндотелиальная дисфункция, вазоактивные соединения, специальные тесты

Summary

Dynamics of Laboratory Markers of Disfunction of Endothelium at Patients with Complicated Forms of Liver Cirrhosis

E.S. Sirchak

Here are given the results of inspecting 387 patients with liver cirrhosis. The degrees of liver affection were determined by ¹³C-methacetin breath test, during which the classifying of the patients, who suffer from liver cirrhosis, to certain classes of severity by Child-Pugh were determined, and for determining the functional state of the liver using specially designed tests on the basis of laboratory blood indicators were applied. While matching the results of ¹³C-methacetin breath test with results of special tests we determined the dependence of their results on the liver cirrhosis severity progression. Also, there were determined changes in the indicators of vasoactive substances, which indicate the presence of vessel endothelium dysfunction among the patients with liver cirrhosis. The relations between the infraction degree of liver's functional state and the expression of vasoactive compounds that affect on vascular endothelium, namely by the indicators of endothelin-1, factor von Willebrand, antitrombin III, D-dimer, were determined.

Key words: liver cirrhosis, endothelial dysfunction, vasoactive compounds, special tests

Поширеність гастроентерологічних захворювань постійно збільшується як у всьому світі, так і в Україні. На сьогодні показник поширеності хвороб органів травлення складає 18000 на 100000 населення, при цьому за останні 10 років він виріс на 47%. Спостерігається також тенденція до зростання, зокрема за останні 5 років, показника захворюваності хворобами органів травлення на 8,7% та показника смертності – на 14,0%. За останнє десятиріччя в Україні відмічено істотне підвищення поширеності захворювань печінки, особливо серед осіб молодого віку: хронічного гепатиту – в 2,2 рази, а цирозу печінки – на 60% [8].

Отже, проблема хронічних дифузних захворювань печінки надзвичайно актуальна, тому що ця патологія спостерігається в основному у людей молодого і працездатного віку [3, 11].

На жаль, у більшості випадків ураження печінки виявляють випадково при обстеженні з приводу різних захворювань органів травлення, ожиріння, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби [1]. Не дивлячись на відсутність яскравих клінічних проявів, хронічні дифузні захворювання печінки небезпечні у зв'язку з тенденцією до прогресування [2]. Запально-некротичні ураження гепатоцитів можуть призводити до каскаду патологічних процесів: розвитку фіброзу і цирозу печінки, печінково-клітинної недостатності, гепаторенального і гепатопульмонального синдрому, печінкової енцефалопатії, гепатокардіального, холестатичного синдромів та інших ускладнень [6].

Проблема ранньої діагностики цирозу печінки до формування ускладнених форм перебігу захворювання придбала особливу

актуальність. Найвагомішою ознакою декомпенсації циротичного процесу є портальна гіпертензія. Тяжкість її основних клінічних проявів, як правило, визначає прогноз і тактику лікування [4]. У зв'язку з цим патогенез портальної гіпертензії доцільно розглядати без відриву від природи характерних для неї ускладнень. Важливу роль в етіопатогенезі портальної гіпертензії відіграють вазоактивні речовини: гістамін, серотонін і його похідні з групи нейрокинурекинів: глюкагон, простагландини, цитокіни, жовчні кислоти, окис азоту, бактеріальні ендотоксини, ендотелін-1, тромбосани, простациклін та ін. [6, 10, 15].

Одним із механізмів виникнення портальної гіпертензії у хворих на цироз може бути дисбаланс між вазодилатацією і вазоконстрикцією у поєднанні з підвищенням фіброзоутворенням в печінці та виникненням механічної перешкоди нормальній циркуляції крові в печінці та в організмі в цілому. У зв'язку з цим визначення ступеня ендотеліальної дисфункції є базисним у вивченні патогенезу виникнення ускладнених форм перебігу цирозу печінки.

Встановлено, що ендотелій регулює судинний тонус через звільнення судинорозширювальних і судинозвужувальних факторів і цим модулює скоротливу активність гладком'язових клітин. До ендотеліальних факторів дилатації відносяться такі вазоактивні речовини, як простациклін I_2 , окис азоту, адреномедулін, а до факторів констрикції – ендотелін, тромбосан A2, фактор фон Віллебранда, простагландин F 2α та інші [12, 14]. Проведено експериментальні дослідження відносно регуляції вазоактивними сполуками окремих ланок формування портальної гіпертензії [15, 16, 18], проте в сучасній науковій літературі відсутній системний підхід у вивченні ролі основних біологічно активних речовин у виникненні ускладнень портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки.

Мета роботи: дослідити динаміку вмісту вазоактивних сполук сироватки крові, що впливають на судинний ендотелій у хворих з ускладненими формами цирозу печінки залежно від функціонального стану печінки.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 387 хворих з цирозом печінки, які перебували на стаціонарному лікуванні з 2007 по 2011 р. в гастроентерологічному, хірургічному відділеннях та відділенні анестезіології та інтенсивної терапії ЗОКЛ імені А. Новака.

Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їхнього проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Обстежені хворі були віком від 26 до 74 років, середній вік – 44,5±7,6 року. При аналізі отриманих результатів виявлено, що захворювання частіше спостерігалось у чоловіків (231 пацієнт – 59,7%), ніж у жінок – (156 пацієнтів, 40,3%). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб – волонтерів (співробітники медичного факультету Ужгородського національного університету), віком від 26 до 62 років, середній вік – 41,3±2,1 року. Чоловіків було 16 (53,3%), жінок – 14 (46,7%).

Цироз печінки було діагностовано з урахуванням результатів стандартних лабораторно-інструментальних методів дослідження. Визначали показники загального аналізу крові, а саме: рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів, лейкоцитарну фор-

мулу. Також визначали рівень загального білірубіну та його фракції, кількість загального білка та білкові фракції, активність сироваткових цитолітичних ферментів (аланінової (АЛАТ) та аспарагінової (АсАТ) амінотрансфераз), активність холестатичних ферментів (лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГТПП)), вміст сечовини, креатиніну, холестерину, тригліцеридів, глюкози.

За допомогою хромогенного аналізу проводили визначення рівнів антитромбіну III, D-димеру, фактора фон Віллебранда, аполіпопротеїну A1 та інсуліну, а також основних гемореологічних і гемостатичних показників: протромбінового індексу (ПІ), протромбінового часу (ПЧ), фібринолітичної активності плазми. В сироватці крові методом імуноферментного аналізу проводили визначення рівня ендотеліну-1 з використанням тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія).

Для дослідження ступеня ураження печінки хворим проводили ^{13}C -метацетинової дихальний тест, а також використовували спеціальні тести (Forns, FibroIndex, FIB-4 (Fibrosis 4 Score – проста формула на основі 4 показників), APRI (AST-to-Platelet Ratio Index), HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis), MDA (multivariate discriminant analysis), GUCI (Goteborg University Cirrhosis Index).

1. Тест Forns. У формулі використовуються такі параметри: рівень холестерину, кількість тромбоцитів, активність ГТПП, вік.

Формула розрахунку: $Forns = 7,811 - 3,131 \times \ln(\text{тромбоцити}) + 0,781 \times \ln(\text{ГТПП}) + 3,467 \times \ln(\text{вік}) - 0,014 \times (\text{холестерин, мг/дл})/0,026$.

Значення <4,2 відповідає відсутності фіброзу з вірогідністю до 96% [9].

2. Тест FibroIndex. Використовуються такі параметри: кількість тромбоцитів, активність АсАТ, кількість γ -глобуліну.

Формула розрахунку: $FibroIndex = 1,738 - 0,0064 \times \text{тромбоцити} (\times 10^3/\text{мм}^3) + 0,005 \times \text{АсАТ} (\text{Од/л}) + 0,463 \times \gamma\text{-глобулін} (\text{г/дл})$.

Якщо значення < 1,25, то вірогідність відсутності фіброзу близько 87%. При значенні > 2,25 вірогідність фіброзу близько 90% [9].

3. Тест FIB-4. Використовуються параметри: вік, активність АсАТ та АЛАТ, кількість тромбоцитів.

Формула розрахунку: $FIB-4 = \text{вік (років)} \times \text{АсАТ} / (\text{тромбоцити} (10^9/\text{л}) \times \sqrt{\text{АЛАТ}})$.

Якщо значення < 1,45, то вірогідність наявності фіброзу мала (біля 90%). При значенні > 3,25 вірогідність наявності фіброзу велика (біля 90%) [20].

4. Тест APRI. Використовуються тільки два параметри – активність АсАТ і кількість тромбоцитів.

Формула розрахунку: $APRI = \text{ACT} \times 100 / ((\text{верхня межа норми АсАТ}) \times \text{тромбоцити} (10^9/\text{л}))$.

Якщо значення > 1,0, то вірогідність наявності фіброзу велика, якщо < 0,5 – вірогідність наявності фіброзу мала [9].

5. Тест HALT-C. Оцінюється вірогідність вже сформованого цирозу печінки. Використовуються такі параметри: кількість тромбоцитів, активність АсАТ та АЛАТ, протромбіновий час (МНО) [17].

Формула розрахунку: $\log\text{odds (predicting cirrhosis)} = -5,56 - 0,0089 \times \text{тромбоцити} (\times 10^3/\text{мм}^3) + 1,26 \times \text{АсАТ} / \text{АЛАТ} + 5,27 \times \text{протромбіновий час (МНО)}$.

$\text{Імовірність наявності цирозу} = \exp(\log\text{odds}) / (1 + \exp(\log\text{odds}))$

6. Тест MDA. Використовуються такі параметри: кількість альбуміну та тромбоцитів, рівень лужної фосфатази (ЛФ), активність АЛАТ та АсАТ.

Формула розрахунку: $MDA = [\text{альбумін (г/л)} \times 0,3 + \text{тромбоцити (} 10^9/\text{л)} \times 0,05] - [\text{ЛФ (ОД/л)} \times 0,014 + (\text{АсАТ/АЛАТ}) \times 6 + 14]$.

Вірогідність наявності цирозу печінки висока (біля 90%), якщо значення < 0 . Якщо значення > 0 , то велика вірогідність відсутності цирозу (біля 90%) [9].

7. Тест GUCI. Використовуються параметри: протромбіновий час (МНО), кількість тромбоцитів, активність АсАТ.

Формула розрахунку: $GUCI = \text{АсАТ} / (\text{верхня межа норми АсАТ}) \times (\text{протромбіновий час}) \times 100 / \text{тромбоцити (} 10^9/\text{л)}$.

Якщо значення < 1 , вірогідність наявності цирозу мала (близько 20%) [5].

Також всім хворим для визначення ступеня ураження печінки проводили ^{13}C -метацетиновий дихальний тест. Принцип методу полягає в тому, що ^{13}C -метацетин в печінці підлягає ферментативному деметилуванню і декарбоксілюванню при взаємодії з мікосомальними ферментами цитохрома P450. Кінцевим продуктом метаболізму ^{13}C -метацетину є $^{13}\text{CO}_2$, інтенсивність елімінації якого через легені дозволяє робити висновок про функціональний стан мікосомальних ензимних систем гепатоцитів. Під час проведення тесту отримують 10 дихальних проб: вихідну, до прийому тестового сніданку (75 мг ^{13}C -метацетину, розчиненого у 200 мл фруктового чаю без цукру, температура якого складала 35–40°C), та ще 6 проб впродовж першого часу (по одній кожні 10 хвилин) і 3 проби – впродовж другого часу (по одній кожні 20 хвилин). Аналіз дихальних проб проводився на інфрачервоно-

Таблиця 3. Результати ^{13}C -метацетинового дихального тесту у хворих на цироз печінки

Хворі на цироз печінки	Маса функціонуючих гепатоцитів (%)			
	У хворих на цироз печінки за групами в цілому	Розподіл хворих на цироз печінки за класам Child–Pugh		
		клас А	клас В	клас С
I група (n=52)	57,6±7,8%	57,6±7,8%	–	–
II група (n=64)	28,4±5,2%*	58,4±3,2%	40,6±5,4%	18,4±5,2%
III група (n=36)	27,2±4,1%	–	42,4±8,8%	20,2±5,4%
IV група (n=87)	22,1±3,0%*	–	30,6±8,4%	16,4±2,3%
V група (n=148)	35,2±4,1%	52,1±3,3%	41,4±6,5%	18,9±7,8%

Примітка: виявлена статистична різниця між показниками у хворих I групи та іншими групами хворих на цироз печінки: * – $p < 0,05$.

му спектроскопі IRIS (фірми IZINTA, Угорщина). Висновки про наявність або відсутність порушень функції печінки робили на основі співвідношення результатів сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ до виходу 120 хвилин дослідження із результатами, які отримані при обстеженні здорових волонтерів, що відображають верхню і нижню границі норми (табл. 1). Чутливість і специфічність ^{13}C -метацетинового дихального тесту досить висока і складає більше 99% [19].

Результати та їх обговорення

Після проведення клініко-лабораторних методів обстеження, хворих на цироз печінки розподілили за класами по тяжкості захворювання за класифікацією Child–Pugh, враховуючи рівень білірубіну, альбуміну, величини протромбінового індексу та наявність або відсутність асцитів і печінкової енцефалопатії [7]. До класу А (стадія компенсації) за Child–Pugh увійшли 87 (22,5%) хворих, до класу В (стадія субкомпенсації) за Child–Pugh – 138 (35,6%) хворих, а до класу С (стадія декомпенсації) за Child–Pugh – 162 (41,9%) хворих.

Відповідно до наявності або відсутності маніфестуючих ознак ускладнень цирозу печінки пацієнтів поділили так:

I групу склали 52 (13,4%) хворих на цироз печінки в стадії компенсації (клас А по Child–Pugh), тобто без ускладнень перебігу цирозу печінки;

II групу – 64 (16,6%) хворих на цироз печінки з кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка (в анамнезі);

III групу – 36 (9,3%) хворих на цироз печінки з наявним асцитом;

IV групу – 87 (22,5%) хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом;

V групу – 148 (38,2%) хворих на цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії.

Обстеженим хворим за спеціально розробленою комп'ютерною програмою [5] проводили розрахунки за тестами для визначення стадії фіброзу, використовуючи для цього результати загальноприйнятих лабораторних методів обстеження, вік хворих та вживання алкоголю в минулому.

Таблиця 1. Оцінка результатів ^{13}C -метацетинового дихального тесту

Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ до 120 хв, %	Кумулятивна доза	Інтерпретація результатів
$> 35\%$	1,20 і більше	стимульована функція печінки
20–35%	0,80–1,20	нормальна функція печінки, маса функціонуючих гепатоцитів (МФГ) 100%
10–20%	0,25–0,50 (Child A)	помірне зниження функції печінки, МФГ 50–100%
2–10%	0,15–0,25 (Child B)	виражене зниження функції печінки, МФГ 20–50%
$< 2\%$	0–0,15 (Child C)	тяжке зниження функції печінки, МФГ $< 20\%$

Таблиця 2. Визначення ступеня ураження печінки у обстежених хворих з цирозом печінки за результатами тестів на основі лабораторних показників сироватки крові

Спеціальні тести	I група (n=52)	II група (n=64)	III група (n=36)	IV група (n=87)	V група (n=148)
1. Forns	4,82±1,04	5,12±1,6	5,21±2,0	5,22±0,98	5,33±1,1
2. Fibroindex	2,65±0,1	2,66±0,8	2,89±1,4	3,02±1,2	3,19±0,96
3. Fib-4	3,64±0,7	3,69±0,5	4,02±1,7	4,15±1,85	3,98±1,12
4. APRI	1,56±0,48	1,62±0,25	1,96±0,1	1,97±0,98	2,02±0,66
5. HALT-C	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
6. MDA	-23,7±2,15	-24,2±1,6	-25,3±2,4	-26,9±0,51	-29,7±12,4
7. GUCI	5,62±0,25	5,60±0,39	6,45±1,04	6,93±1,02	7,03±0,98

Таблиця 4. Порівнювання маси функціонуючих гепатоцитів за даними ¹³C-метацетинового дихального тесту у хворих на цироз печінки за результатами спеціальних тестів

Групи хворих на цироз печінки	Зміна результатів спеціальних тестів відповідно до тяжкості захворювання	Маса функціонуючих гепатоцитів за результатами ¹³ C-метацетинового дихального тесту		
		клас А	клас В	клас С
I група	клас А	r=0,48; p<0,01	–	–
II група	клас А	r=0,49; p<0,052	–	–
	клас В	–	r=0,45; p<0,01	–
III група	клас В	–	r=0,69; p<0,002	–
	клас С	–	–	r=0,63; p<0,05
IV група	клас В	–	r=0,86; p<0,001	–
	клас С	–	–	r= -0,9; p<0,001
V група	клас А	r=0,37; p<0,05	–	–
	клас В	–	r=0,38; p<0,01	–
	клас С	–	–	r= -0,45; p<0,01

Наведені в таблиці 2 результати спеціальних тестів для визначення поширеності фіброзу свідчать про виражений процес фіброзоутворення в печінці. Порівнюючи результати тестів між собою (Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI), у всіх випадках були виявлені подібні результати: обстежені хворі мали показники, що характеризують ступінь вираженого фіброзу та цирозу печінки.

З метою дослідження ступеня ураження печінки хворим також проводили ¹³C-метацетиновий дихальний тест. У пацієнтів із хронічною патологією печінки сумарна концентрація ¹³CO₂ є суттєво зниженою протягом всього дослідження. Даний метод також дає можливість визначити процент функціонуючих гепатоцитів у кожного конкретного пацієнта та віднести хворих за ступенем тяжкості до відповідного класу за Child-Pugh (табл. 3).

За результатами ¹³C-метацетинового дихального тесту у всіх обстежених хворих були виявлені зміни, що відрізняються від норми і характерні для цирозу печінки. Найбільший відсоток функціонуючих гепатоцитів спостерігали у хворих на цироз печінки I групи, тобто у пацієнтів в стадії компенсації захворювання. Маса функціонуючих гепатоцитів була найменшою в IV групі хворих на цироз печінки. Статистична різниця між показниками маси функціонуючих гепатоцитів виявлена також між I та II групою пацієнтів на цироз печінки.

За результатами аналізу кількості функціонуючих гепатоцитів залежно від класу тяжкості за Child-Pugh по кожній окремій групі хворих на цироз печінки, виявлені наступні результати: жодного

Таблиця 5. Концентрація вазоактивних сполук у сироватці крові у обстежених хворих

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі на цироз печінки (n=387)
Ендотелін-1 (фмоль/мл)	0,34±0,05	1,14±0,07 ^^
Фактор фон Віллебранда (%)	86,0±13,2	226,6±38,0 ^^
Антитромбін III (%)	92,5±11,0	60,5±11,2 ^
D-димер (нг/мл)	0,32±0,02	2,19±0,28 ^^

Примітка: виявлена статистична різниця між групами пацієнтів та контрольною групою: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01.

хворого з I групи за результатами ¹³C-метацетинового дихального тесту не віднесли до класу В і С по Child-Pugh, та жодний хворий III-IV груп не попав до класу А за Child-Pugh. Таким чином, практично у всіх хворих клініко-лабораторні показники відповідності ступеня печінкової недостатності співпали з основними показниками дихального ¹³C-метацетинового тесту.

Застосування ¹³C-метацетинового дихального тесту у хворих на цироз печінки є чутливим, неінвазивним, ефективним методом діагностики тяжкості ураження печінки і співпадає з даними клініко-лабораторних методів обстеження, а також є безпечним методом для визначення стадії захворювання.

При порівнюванні результатів спеціальних тестів на основі лабораторних показників сироватки крові з даними ¹³C-метацетинового дихального тесту, під час якого встановили належність хворих до відповідних класів за Child-Pugh та визначили масу функціонуючих гепатоцитів у конкретного пацієнта, виявили закономірність підвищення результатів спеціальних тестів (Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI) відповідно до результатів дихальних тестів. А саме, в стадії компенсації цирозу печінки (клас А за Child-Pugh) отримані найменші показники математичних тестів, які збільшувались у хворих на цироз печінки класу В і С за Child-Pugh. Отже, була виявлена залежність між масою функціонуючих гепатоцитів за результатами ¹³C-метацетинового дихального тесту та даними спеціальних тестів на основі лабораторних показників сироватки крові. Результати представлені в табл. 4.

При проведенні статистичного аналізу було встановлено, що у 100% випадків за результатами ¹³C-метацетинового дихального тесту зниження маси функціонуючих гепатоцитів корелює зі ступенем вираженості ураження печінки за узагальненими результатами спеціальних тестів на основі лабораторних показників сироватки крові. Отже, використання ¹³C-метацетинового дихального тесту у поєднанні з результатами спеціальних тестів (Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI) у хворих з патологією печінки дає змогу не тільки підтвердити ступінь ураження печінки, але й визначити кількісно частку функціонуючого органу, що слід враховувати для проведення профілактичних заходів з метою запобігання тяжких ускладнень цирозу печінки.

У обстежених хворих на цироз печінки також спостерігали зміни вмісту біологічно активних сполук різного ступеня вираженості, які впливають на стан судинної стінки як в нормі, так і при різних патологічних станах (табл. 5).

У всіх хворих на цироз печінки при визначенні вмісту біологічно активних сполук, що проявляють вазоконстрикторну дію (ендоте-

Таблиця 6. Концентрація вазоактивних сполук сироватки крові у обстежених хворих

Групи хворих на цироз печінки	Класи тяжкості за Child-Pugh	Концентрація вазоактивних сполук в сироватці крові			
		Ендотелін-1 (фмоль/мл)	Фактор фон Віллебранда (%)	Антитромбін III (%)	D-димер (нг/мл)
I група	клас А	0,59±0,07	184,0±51,0	81,0±8,7	0,98±0,07
II група	клас А	0,57±0,04	189,0±44,0	78,0±10,3	1,02±0,05
	клас В	0,92±0,11	221,0±36,0	71,1±8,8	3,12±0,14
III група	клас С	1,12±0,22	235,0±64,0	58,5±8,9	4,01±0,12
	клас В	0,86±0,21	224,0±50,0	72,4±4,6	2,45±0,14*
IV група	клас С	1,08±0,09	238,0±27,0	57,2±5,7	3,67±0,12**
	клас В	0,96±0,05	229,0±22,0	69,3±5,1	2,76±0,31*
V група	клас С	1,23±0,07	241,0±29,0	54,3±10,3	3,77±0,08**
	клас А	0,66±0,12	192,0±35,0	79,4±5,3	1,22±0,02
	клас В	0,88±0,05	230,0±41,0	70,1±8,7	2,48±0,24*
	клас С	1,21±0,29	244,0±55,0	55,0±2,8	3,89±0,12

Примітка: * – $p < 0,05$ – виявлена статистична різниця між показниками у хворих II групи класу В та іншими групами пацієнтів класу В; ** – $p < 0,05$ – виявлена статистична різниця між показниками у хворих II групи класу С та іншими групами пацієнтів класу С.

Таблиця 7. Порівняння маси функціонуючих гепатоцитів у хворих на цироз печінки з динамікою концентрації вазоактивних сполук в сироватці крові

Маса функціонуючих гепатоцитів залежно від тяжкості захворювання	Концентрація вазоактивних сполук в сироватці крові			
	Ендотелін-1	Фактор фон Віллебранда	Анти-тромбін III	D-димер
Клас А	$r = -0,92$; $p < 0,001$	$r = -0,87$; $p < 0,005$	–	–
Клас В	$r = 0,65$; $p < 0,002$	$r = -0,79$; $p < 0,005$	$r = 0,43$; $p < 0,05$	$r = 0,37$; $p < 0,05$
Клас С	$r = 0,89$; $p < 0,001$	$r = -0,97$; $p < 0,001$	–	$r = 0,50$; $p < 0,05$

лін-1, фактор фон Віллебранда, антитромбін III та D-димер) спостерігали значні порушення їх концентрації в сироватці крові. У хворих на цироз печінки рівень ендотеліну-1 в 3,4 разу перевищував результати контрольної групи, крім того, виявлено підвищення рівня фактора фон Віллебранда на 139,4±24,8%, D-димеру в 6,8 разу порівняно з даними контрольної групи. Поряд з цим, спостерігали зниження рівня антитромбіну III.

Концентрацію вазоактивних сполук сироватки крові, що впливають на стан судинного ендотелію у обстежених хворих на цироз печінки відповідно за групами, представлено в таблиці 6.

При аналізі змін вмісту вазоактивних сполук у сироватці крові, що впливають на судинний ендотелій залежно від класів тяжкості цирозу печінки за Child-Pugh, отримали такі результати: у хворих на цироз печінки класу А за Child-Pugh спостерігали найменші зміни рівня ендотеліну-1, фактора фон Віллебранда, антитромбіну III та D-димеру, а максимальні відхилення цих показників від норми реєстрували в стадії субкомпенсації та декомпенсації циротичного процесу (класи В та С за Child-Pugh). Отже, наведе-

ні вище результати зміни концентрації даних факторів підтверджують факт наявності дисфункції ендотелію у хворих на цироз печінки, що проявляється змінами рівня біологічно активних сполук, що впливають на стан судинної стінки.

Результати проведеного кореляційного аналізу між змінами рівня вазоактивних сполук та масою функціонуючих гепатоцитів свідчать про взаємозв'язок порушення функціонального стану печінки та вираженістю проявів ендотеліальної дисфункції. При цьому результати всіх обстежених хворих на цироз печінки в цілому фактично не відрізнялись від таких при розподілі хворих на групи. Результати представлені в табл. 7.

Як показують дані, наведені в таблиці 7, рівень ендотеліну-1 та фактора фон Віллебранда значно корелює зі ступенем ураження печінки, а саме, зі зменшенням маси функціонуючих гепатоцитів, при цьому спостерігається виражене підвищення концентрації вазоактивних сполук у сироватці крові. Були виявлені кореляційні зв'язки між зміною вмісту D-димеру в сироватці крові у обстежених хворих тільки для маси функціонуючих гепатоцитів в стадії субкомпенсації та декомпенсації захворювання, а зміни рівня антитромбіну III – тільки для показників функціонального стану печінки в стадії декомпенсації.

Отже, виявлено залежність між вираженістю змін вмісту вазоактивних сполук в сироватці крові, що впливають на судинний ендотелій та ступенем тяжкості цирозу печінки. Прогресивне підвищення рівнів ендотеліну-1 та фактора фон Віллебранда виявлено по мірі наростання тяжкості ураження печінки, тобто доведено наявність стадійності підвищення концентрації вазоактивних сполук залежно від змін функціонального стану печінки. При цьому максимальний ступінь дисфункції ендотелію виявлено у пацієнтів на цироз печінки класу С за Child-Pugh.

Для нормально функціонуючого ендотелію характерний баланс між утворенням та нейтралізацією вазоактивних субстанцій у сироватці крові. За певних умов (наприклад, при хронічних дифузних захворюваннях печінки) порушується баланс між вазоактивними факторами, що призводить до вазоконстрикції як за рахунок зниження продукції вазодилатуючих факторів, так і за рахунок посиленого синтезу та зниженого знешкодження речовин, що мають вазоконстрикторні властивості (ендотелін-1, фактор фон Віллебранда та ін.). При тривалій дії різноманітних пошкоджуючих факторів (гіпоксія, інтоксикація, ендотоксемія, запалення, гемодинамічні розлади, що спостерігається при цирозі печінки) відбувається поступове виснаження та порушення компенсаторної функції ендотелію. В цих умовах переважною відповіддю ендотеліальних клітин на звичайні стимули є вазоконстрикція.

У хворих на цироз печінки було доведено наявність надмірного бактеріального росту в кишечнику [7], що є одним із основних моментів у виникненні бактеріальної транслокації. Бактеріальна транслокація є не тільки механізмом розвитку більшості інфекційних ускладнень у хворих на цироз печінки, але й джерелом бактеріальних продуктів (ендотоксинів), які сприяють погіршенню функції печінки і гомеостазу, а це, в свою чергу, призводить до порушення активнос-

ті продукції та трансформації печінкою вазоактивних, ангіопротективних та антипроліферативних речовин, що лежить в основі ендотеліальної дисфункції.

З іншого боку, портосистемне шунтування дозволяє ендотоксинам кишечного бактеріального походження прямо попадати до системного кровообігу, у зв'язку із наявністю структурних порушень кишечника у хворих з портальною гіпертензією при цирозі печінки і безпосередньо негативно впливати на ендотелій судин. З іншого боку продукти метаболізму при дисбіозі та ендотоксикозі провокують та підтримують спотворену функцію судинного ендотелію у бік надмірної продукції судинозвужуючих субстанцій, таких як ендотелін-1, фактор фон Віллебранда та ін., що, на нашу думку, лежить в основі порушення циркуляції у хворих на цироз печінки. Отже, виникає порочне коло: різні патофізіологічні механізми при цирозі печінки призводять до ендотеліальної дисфункції, а з іншого боку, дисфункція ендотелію сприяє прогресуванню клінічних проявів портальної гіпертензії.

Таким чином, ендотеліальна дисфункція є однією з перших ознак тяжких форм ураження судин при хронічних дифузних захворюваннях печінки, тому рання її діагностика сприяє вибору оптимальних методів лікування для профілактики ускладнень портальної гіпертензії. Особливий інтерес представляє визначення динаміки вазоактивних субстанцій (ендотеліну-1, фактора фон Віллебранда, антитромбіну III і ін.) у хворих на цироз печінки, так як прогресуюче підвищення їх рівня свідчить про зниження функціональних резервів печінки, що доведено в наших дослідженнях. Отже, визначення механізмів виникнення судинних порушень у хворих на цироз печінки є важливим і актуальним завданням, що дозволяє розробити ефективні методи прогнозування, профілактики та лікування ускладнених форм даної патології.

Висновки

1. У хворих на цироз печінки спостерігається дисфункція ендотелію судин, що виявляється збільшенням концентрації ендотеліну-1, фактора фон Віллебранда та D-димеру і зменшенням вмісту антитромбіну III у сироватці крові.
2. У хворих на цироз печінки виявлена залежність між динамікою вмісту вазоактивних сполук в сироватці крові, що впливають на судинний ендотелій, та ступенем тяжкості ураження печінки за результатами ¹³C-метацетинового дихального тесту у поєднанні з результатами спеціальних тестів (Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI) на основі лабораторних показників сироватки крові. В стадії компенсації та субкомпенсації циротичного процесу визначаються мінімальні відхилення від норми рівня ендотеліну-1, фактора фон Віллебранда, D-димеру та антитромбіну III, а їх максимальні відхилення спостерігаються при декомпенсації захворювання.

Список використаної літератури

1. Бабак О.Я. // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №6. – С. 4–9.
2. Звенигородская Л.А. // Здоров'я України. – 2009. – №23 (228). – С. 72–73.
3. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. // Новости медицины и фармации. – 2010. – №323. – С. 40–42.
4. Пирогова И.Ю., Нездоймина Н.Н. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 1. – С. 16–19.
5. Сірчак Є.С., Петричко О.І., Івачевський М.М. та ін. // Український журнал хірургії. – №1 (16). – 2012. – С. 76–83.
6. Степанов Ю.М., Кононов И.Н. // Здоров'я України. – 2007. – №7 (1). – С. 33–35.
7. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності / Русин В.І., Авдєєв В.В., Румянцев К.Є., Сірчак Є.С., Маляр Н.М. – Ужгород: Карпати, 2011. – 376 с.
8. Філіппов Ю.О., Скірда І.Ю., Петречук Л.М. // Гастроентерологія. – 2007. – Вип. 38. – С. 3–15.
9. Alempijevic T., Krstic M., Jescic R. et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – №15 (5). – P. 591–594.
10. Castera L., Forns X., Alberti A. // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 50 (2). – P. 424.
11. Clark J.M. // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2006. – № 40 (3 suppl. 1). – P. 5–10.
12. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2006. – № 5. – P. 4.
13. Islam S., Antonsson L., Westin J. et al. // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2005. – №40 (7). – P. 867–872.
14. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. // European Heart Journal. – 2005. – №26. – P. 65–69.
15. Hennenberg M., Trebicka J., Biecker E. et al. // Hepatology. – 2007. – Vol. 45, №2. – P. 495–506.
16. Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T. et al. // International Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – №9. – P. 1300–1314.
17. Lok A.S., Ghany M.G., Goodman Z.D. // Hepatology. – 2005. – №42 (2). – P. 282–292.
18. Martell M., Coll M., Ezkurdia N. et al. // World Journal of Hepatology. – 2010. – Vol. 2, №6. – P. 208–220.
19. Qiu Y.Y., Tang Z.D., Xia Z.Q. et al. // Chinese medical journal. – 1988. – №101 (1). – P. 37–41.
20. Sterling R.K., Lissen E., Clumek N. et al. // Hepatology. – 2006. – 43(6). – P. 1317–1325.