

**М. Р. Ферко**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону у хворих на декомпенсований цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії

**Вступ.** Цироз печінки (ЦП) – одна з найважливіших і найскладніших проблем сучасної гепатології. Захворювання швидкими темпами поширюється в світі, й зокрема в Україні, уражує переважно людей працездатного віку, а його перебіг тривалий і рецидивний. Щорічно від ЦП помирає близько 2 млн осіб. Це зумовлено значним поширенням вірусного гепатиту типу В і С, наркоманії серед молоді, несприятливою екологічною ситуацією, неправильним харчуванням, зловживанням алкоголем тощо [1, 2, 4].

Морфологічно ЦП характеризується істотним зменшенням кількості гепатоцитів, фіброзуванням із перебудовою паренхіми і судинної архітекτονіки печінки та значним зростанням тиску у ворітній вені (ВВ) [1, 5, 7, 9, 10]. Прояви та ускладнення цирозу значною мірою залежать від перебудови судинного русла. Процеси ремоделювання мікроциркуляторного русла включають різні механізми, але всі вони залежать від стану ендотеліальних клітин, які відіграють провідну роль у регуляції гемодинаміки та складних клітинно-матриксних взаємодій [5, 6, 8, 11, 12].

Питання взаємозв'язку ендотеліальної дисфункції, як дисбалансу вазоконстрикторів і вазодилаторів, показників ренін-альдостеронової системи та натрійуретичного гормону в крові портальної системи з ЦП, їх ролі у виникненні та наростанні важкості портальної гіпертензії (ПГ) викликають значне зацікавлення серед фахівців гепатологічного профілю, а інколи слугують предметом бурхливих наукових дискусій з формулюванням неоднозначних, а часом і суперечливих висновків [6, 8, 11, 13, 14, 16, 17]. Одним із чин-

ників виникнення ПГ є ендотеліальна дисфункція, але досі не до кінця вивчено динаміку концентрації у плазмі крові цих ендокринних регуляторів, їх роль у наростанні важкості ПГ. Незважаючи на високу поширеність вивчення патогенетичних механізмів, пошук основних «маркерів» важкості ураження печінки, діагностичних критеріїв виявлення ПГ та їх роль у наростанні декомпенсації захворювання у хворих на ЦП, вміст ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону у хворих із декомпенсованим цирозом печінки (ДЦП), зокрема, з різним ступенем важкості ПГ, вивчений недостатньо.

**Мета дослідження.** Визначити вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону у хворих на декомпенсований цироз печінки та з'ясувати їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії.

**Матеріали і методи дослідження.** Після отримання письмової згоди відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ДЦП залучено 80 пацієнтів із різним ступенем важкості ПГ (23 жінки (28,75 %) і 57 чоловіків (71,25 %) віком від 27 до 73 років (середній вік  $47,5 \pm 10,9$  року, середня тривалість захворювання  $6,5 \pm 2,7$  року), які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої ме-

дицини № 1 Львівського національного медичного університету та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні Львівському обласному гепатологічному центрі. Обстежено також 20 практично здорових осіб (8 жінок (40,0 %) і 12 чоловіків (60,0 %)) віком від 19 до 70 років (середній вік  $41,8 \pm 4,2$  року), із яких сформували контрольну групу.

Патологічний процес у печінці хворих на ДЦП був різного генезу. Так, більшість обстежених (52 пацієнти – 65,0 %) хворіли на ДЦП алкогольного генезу, вірус гепатиту С був провокативним чинником у п'яти пацієнтів (6,25 %). У 26,25 % випадків діагностовано ураження печінки змішаного генезу: у 6,25 % – комбіновані (наприклад, вірус гепатиту В і С), у – 20,0 % поєднані (наприклад, етанол і вірус гепатиту В) ураження. Не вдалося виявити причину ДЦП у 2,5 % пацієнтів.

Усім пацієнтам проводили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів та систем відповідно до вимог сучасної медицини (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.), а також удосконалене нами ультразвукове доплеро-флюометричне обстеження (УЗДФМО) судин черевної порожнини діагностичним приладом Acuson computed sonography 128 XP/10 ART із мультисигнальними датчиками з частотою: С – 3,5 МГц; L – 7–10 МГц та V – 4 МГц за запатентованою нами методикою [3].

У ній передбачено отримання інформації про такі показники: аномальний (гепатофугальний) потік кровоплину у ворітній (ВВ) та селезінковій (СВ) венах (у нормі гепатопетальний потік кровоплину), реканалізація пупкової вени (РПВ) (у нормі не спостерігається), асцит (у нормі не спостерігається), спленомегалія (у нормі не спостерігається); діаметр ВВ (у нормі  $\leq 1,3$  см), печінкової артерії (ПА) (у нормі  $\leq 0,5$  см), селезінкових вени та артерії (СА) (у нормі  $\leq 0,7$  см і  $\leq 0,5$  см відповідно); лінійна швидкість кровоплину в реканалізованій пупковій вені (ЛШКРПВ) (у нормі не спостерігається), лінійна швидкість кровоплину у ворітній вені (ЛШКВВ) (у нормі  $\geq 15$  см/с), максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії (МСШКПА) (у нормі  $\leq 40$  см/с), кінцева діастолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії (КДШКПА) (у нормі  $\leq 17$  см/с), лінійна швидкість кровоплину в селезінковій вені (ЛШКСВ) (у нормі  $\geq 20$  см/с), максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії (МСШКСА) (у нормі  $\leq 50$  см/с), кінцева діастолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії (КДШКСА) (у нормі  $\leq 20$  см/с); об'ємна швидкість кровоплину в реканалізованій пупковій вені (ОШКРПВ) (у нормі не спостерігається), у ворітній вені (ОШКВВ) (у нормі  $\geq 150,0$  мл/хв), у печінковій артерії (ОШКПА) (у нормі  $\leq 300,0$  мл/хв), у селезінковій вені (ОШКСВ) та в селезінковій артерії

(ОШКСА) (у нормі  $\leq 300,0$  мл/хв та  $450,0$  мл/хв відповідно), індекс застою порталльної системи (ІЗПС) (у нормі  $\leq 0,05$ ), ворітно-селезінковий венозний індекс (ВСВІ) (у нормі  $\geq 3,5$ ), печінково-селезінковий артеріальний індекс (ПСАІ) (у нормі  $\leq 50,0$  %), індекс резистентності печінкової артерії (РПА) (у нормі  $\leq 0,61$ ) та селезінкової артерії (РСА) (у нормі  $\leq 0,61$ ), індекс негативного об'ємного кровоплину (ІНОК) (у нормі не спостерігається).

На підставі цих показників методом градації та сумування визначаємо коефіцієнт ПГ, згідно з яким діагностуємо ступінь важкості ПГ та можемо прогнозувати тривалість життя пацієнта [3]: I ступінь важкості – характерна констеляція показників, зокрема, збільшення діаметра ВВ до 1,3 см, діаметра ПА – до 0,55 см, діаметра СВ – до 0,8 см, зниження ЛШКВВ до 15,0 см/с, збільшення МСШКПА та КДШКПА до 60,0 і 20,0 см/с відповідно, збільшення МСШКСА до 65,0 см/с, збільшення ОШКПА та ОШКСА до 500,0 і 600,0 мл/хв відповідно, збільшення ОШКСВ до 600,0 мл/хв, підвищення ІЗПС до 0,11, підвищення ПСАІ до 100,0 %, підвищення РПА та РСА до 0,7, зниження ВСВІ до 2,5 та коефіцієнт ПГ – від 5–7 балів, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 45,0 % та 10 – 25,0 % хворих; II ступінь важкості – наявність гепатофугального (аномального) типу кровоплину, асциту, спленомегалії, збільшення діаметра ВВ до 1,4 см, діаметра ПА – до 0,6 см, діаметра СВ – до 1,05 см, діаметра СА – до 0,60 см, зниження ЛШКВВ до 12,0 см/с, збільшення МСШКПА та КДШКПА до 70,0 і 30,0 см/с відповідно, збільшення ОШКПА та ОШКСВ до 800,0 і до 1000,0 мл/хв відповідно, підвищення ІЗПС до 0,131, зниження ВСВІ до 1,0 та коефіцієнт ПГ від 8–10 балів, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 20,0 % та 10 – 7,0 % хворих; III ступінь важкості – наявність гепатофугального (аномального) типу кровоплину, асциту, спленомегалії, РПВ, збільшення діаметра ВВ до 1,5 см, діаметра ПА – до 0,65 см, діаметра СВ – до 1,15 см, зниження ЛШКВВ до 9,0 см/с, збільшення МСШКПА та КДШКПА до 90,0 і 35,0 см/с відповідно, зниження ОШКВВ до 850,0 мл/хв, збільшення ОШКПА до 1200,0 мл/хв, підвищення ІЗПС вище 0,131, зниження ВСВІ менше 0,9, наявність ІНОК та коефіцієнт ПГ від 11–19 балів, передбачена можливість виживання впродовж 5 років 16,0 % та 10 – жодного.

Для дослідження концентрації деяких ендотелій-залежних вазоактивних субстанцій плазми крові у хворих на ДЦП визначали рівень ендотеліну-1 (Е-1) як потужного вазоконстриктора [15] за допомогою тестового набору ІФА (виробництва США). Як відомо, оксид азоту (NO) потужний вазодилататор і антагоніст Е-1. Проте NO є нестійкою сполукою зі швидким періодом піврозпаду, а механізм його дії полягає у розширенні судин за допомогою стимуляції гуанілатциклази з утворенням циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP) в гладких м'язах судин [15, 17]. Рівень сGMP, як вазодилататора, визначали за допо-

могою тестового набору Assay Designs Correlate – EIA cyclic GMP (виробництво США).

Такий же ефект на печінкові судини чинять інші речовини, зокрема туморнекротизувальний фактор пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Хоча механізм його впливу остаточно не описаний, проте відомо, що TNF- $\alpha$  регулює експресію ключового ферменту біосинтезу  $\text{BH}_4$  [16, 17], який стимулює синтез NO та вазодилатацію, цьому ж сприяє і експресія ендотелінових рецепторів типу  $\text{V}_1$ , які індукують NO-синтазу [17]. Ми визначили рівень TNF- $\alpha$ , як вазодилатора та прозапального цитокіна, тестовим набором ELISA (виробництво Франції). З метою дослідження ренін-альдостеронової системи у хворих на ДЦП визначено вміст показників реніну та альдостерону – тестовим набором ІФА (Bio Tek Instruments, США) за стандартизованою методикою, оскільки секреція реніну є однією з найважливіших компенсаторних реакцій в умовах гіповолемії. Секреція реніну збільшується внаслідок як гіповолемії, так і гіпонатріємії, що має в такому випадку причинно-наслідковий зв'язок зі збільшення синтезу ангіотензину, який є потужним вазоконстриктором і стимулює секрецію альдостерону. Проте ангіотензин – нестійка сполука зі швидким періодом піврозпаду, тому рекомендується оцінювати у хворих на ДЦП рівень альдостерону. Збільшення рівня альдостерону призводить до підвищення реабсорбції натрію і води в нирках, що своєю чергою супроводжується зниженням внутрішньосудинного об'єму (сигнал до синте-

зу натрійуретичного гормону), опосередковано через  $\text{V}_2$ -рецептори, який також визначено – тестовим набором ІФА (Bio Tek Instruments, США) за стандартизованою методикою.

За результатами неінвазивного УЗДФМО судин черевної порожнини та визначення ступеня важкості ПГ, усіх хворих стратифіковано на три групи: до першої групи (ПГ I ступеня) увійшли 20 пацієнтів (25,0 %), до другої (ПГ II ступеня) – 30 пацієнтів (37,5 %), до третьої (ПГ III ступеня) – також 30 пацієнтів (37,5 %).

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі Excel і Statistica 6.0 з використанням описової статистики, критерію Шапіро – Вілка для перевірки нормальності розподілу досліджуваного показника й t-критерію Стюдента (Вільяма Сілі Госсета) для порівняння вибірок із нормальним розподілом. Силу зв'язку між змінними визначали за методом Спірмена. Отримані результати представляли у вигляді  $M(m)$ ,  $n$  – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Визначено вміст E-1, cGMP, TNF- $\alpha$ , реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону плазми крові у хворих на ДЦП та їх залежність від ступеня важкості ПГ (див. таблицю, рис. 1–3).

**Уміст ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора пухлин- $\alpha$ , реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону плазми крові у хворих на декомпенсований цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії**

№ за/п	Показник і одиниця виміру	Референтні показники (РП); $M \pm m$	Показники у хворих на ДЦП; $M \pm m$ ; $n$	Ступені важкості ПГ / кількість хворих			Достовірність, $p$						Кореляція, $r$	
				I $M \pm m$ ; $n$	II $M \pm m$ ; $n$	III $M \pm m$ ; $n$	$p$ РП - ДЦП	$p$ РП - ПГ I ст.	$p$ РП - ПГ II ст.	$p$ РП - ПГ III ст.	$p$ ПГ I-II ст.	$p$ ПГ I-III ст.		$p$ ПГ II-III ст.
1	E-1, нг/мл	2,6 $\pm 0,1$	7,9 $\pm 2,1$ $n = 68$	3,3 $\pm 2,2$ $n = 13$	7,2 $\pm 1,8$ $n = 30$	12,4 $\pm 2,4$ $n = 25$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$r = 0,42$ ; $p < 0,05$
2	cGMP, нмоль/мл	27,2 $\pm 2,2$	79,9 $\pm 3,9$ $n = 71$	70,0 $\pm 5,5$ $n = 18$	81,3 $\pm 3,3$ $n = 30$	88,3 $\pm 2,8$ $n = 23$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$r = 0,34$ ; $p < 0,05$
3	TNF- $\alpha$ , пг/мл	25,5 $\pm 3,2$	40,3 $\pm 6,5$ $n = 77$	12,3 $\pm 3,3$ $n = 16$	19,4 $\pm 7,3$ $n = 30$	89,0 $\pm 8,7$ $n = 27$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$r = 0,25$ ; $p < 0,05$
4	Ренін, мкМЕ/мл	21,4 $\pm 4,3$	172,7 $\pm 21,4$ $n = 80$	63,9 $\pm 28,1$ $n = 20$	154,9 $\pm 29,8$ $n = 30$	263,1 $\pm 38,9$ $n = 30$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$r = 0,54$ ; $p < 0,05$
5	Альдостерон, пг/мл	29,0 $\pm 3,7$	422,1 $\pm 40,3$ $n = 80$	192,8 $\pm 44,7$ $n = 20$	329,9 $\pm 44,3$ $n = 30$	667,3 $\pm 73,3$ $n = 30$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = 0,39$ ; $p < 0,05$
6	Натрійуретичний гормон, нг/мкмоль	109,0 $\pm 3,7$	668,8 $\pm 83,0$ $n = 80$	231,1 $\pm 52,9$ $n = 20$	472,5 $\pm 71,9$ $n = 30$	1157,0 $\pm 172,3$ $n = 30$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$r = 0,33$ ; $p < 0,05$



Проаналізувавши отримані результати дослідження, можемо стверджувати, що в плазмі крові хворих на ДЦП вміст E-1, cGMP, TNF- $\alpha$ , реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ) порівняно з РП. У пацієнтів із ДЦП вміст E-1 становив  $7,9 \pm 2,1$  нг/мл, що достовірно вище ( $p < 0,001$ ) порівняно з РП –  $2,6 \pm 0,1$  нг/мл, тобто підвищення концентрації рівня ET-1 у плазмі периферійної крові є наслідком гіперпродукції пептиду печінкою в умовах гемодинамічних порушень, а також дає змогу розглядати цей показник як один із «маркерів» важкості хронічного дифузного ураження печінки. У практично здорових осіб вміст cGMP, TNF- $\alpha$  плазми крові становив  $27,2 \pm 2,2$  нмоль/мл і  $25,5 \pm 3,2$  пг/мл відповідно, що достовірно менше ( $p < 0,05$ ) порівняно з їх вмістом у плазмі крові хворих на ДЦП ( $79,9 \pm 3,9$  нмоль/мл і  $40,3 \pm 6,5$  пг/мл відповідно). Ми також спостерігали достовірне збільшення рівня показників ренін-альдостеронової системи у хворих на ДЦП, зокрема, вміст реніну, альдостерону становив  $172,7 \pm 21,4$  мкМЕ/мл і  $422,1 \pm 40,3$  пг/мл відповідно, що достовірно більше ( $p < 0,001$ ) порівняно з РП ( $21,4 \pm 4,3$  мкМЕ/мл і  $29,0 \pm 3,7$  пг/мл відповідно). Уміст натрійуретичного гормону в плазмі крові хворих на ДЦП становив  $668,8 \pm 83,0$  нг/кмоль, що також достовірно ( $p < 0,001$ ) більше порівняно з РП ( $109,0 \pm 3,7$  нг/кмоль).

Отже, з наростанням важкості патологічного процесу в печінці порушується баланс функціонування вазоконстрикторів і вазодилітаторів, що призводить до системної вазодилітації судин унаслідок ендотеліальної дисфункції, дисбалансу ренін-альдостеронової системи та натрійуретичного пептиду з достовірним ( $p < 0,05$ ) зростанням у хворих на ДЦП порівняно з РП рівня E-1, cGMP, TNF- $\alpha$ , реніну, альдостерону та натрійуретичного пептиду, відповіддю на яку є компенсаторна вазоконстрикція артерій із порушенням перфузії печінки та її функцій, а це ще раз підтверджує здатність метаболіту впливати на загальний і периферійний опір судин.

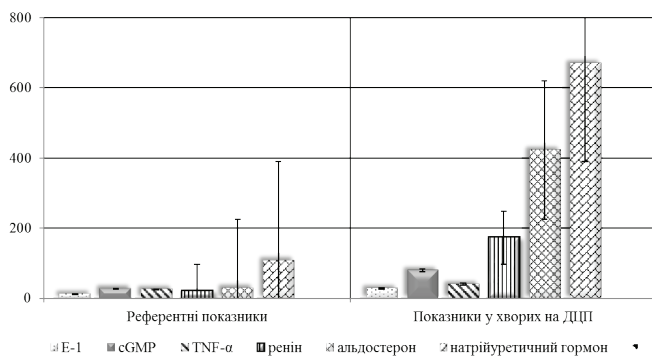


Рис. 1. Уміст ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора пухлин- $\alpha$ , реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону плазми крові у хворих на декомпенсований цироз печінки порівняно з референтними показниками.

За результатами проведених обчислень можна стверджувати, що у хворих із ПГ I ступеня вміст E-1 становив  $3,3 \pm 2,2$  нг/мл, тобто помітна тенденція динаміки цього показника до збільшення порівняно з РП, який становив  $2,6 \pm 0,1$  нг/мл, але достовірності не виявлено ( $p > 0,05$ ). Уміст E-1 у плазмі крові хворих із ПГ I ступеня був достовірно нижчий від цього ж показника у пацієнтів із ПГ II ступеня ( $p < 0,05$ ) та з ПГ III ступеня ( $p < 0,01$ ). У хворих із ПГ I ступеня вміст cGMP становив  $70,0 \pm 5,5$  нмоль/мл, що достовірно вище ( $p < 0,001$ ) порівняно з РП, але нижче від концентрації цього ж показника у пацієнтів із ПГ II і III ступенів ( $p < 0,05$ ). З'ясовано, що вміст TNF- $\alpha$  із наростанням важкості патологічного процесу в печінці також достовірно збільшувався ( $p < 0,05$ ). Його значення у пацієнтів із ПГ I ступеня становило  $12,3 \pm 3,3$  пг/мл, що менше, ніж у хворих із ПГ II і III ступенів ( $p < 0,01$ ). У хворих із ПГ I ступеня можна констатувати наявність тенденції до збільшення вмісту показників ренін-альдостеронової системи порівняно з РП. Зокрема, у хворих із ПГ I ступеня вміст реніну та альдостерону становив  $63,9 \pm 28,1$  мкМЕ/мл і  $192,8 \pm 44,7$  пг/мл відповідно, що достовірно вище порівняно з РП ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  відповідно) та нижче порівняно з ПГ II ступеня ( $p < 0,05$ ) та з ПГ III ступеня ( $p < 0,001$ ). З'ясовано також достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання вмісту натрійуретичного пептиду у хворих із ПГ I ступеня, який становив  $231,1 \pm 52,9$  нг/кмоль порівняно з РП ( $109,0 \pm 3,7$  нг/кмоль). Його значення було достовірно нижчим порівняно з ПГ II ступеня ( $p < 0,01$ ) та з ПГ III ступеня ( $p < 0,001$ ).

У хворих із ПГ II ступеня вміст E-1 становив  $7,2 \pm 1,8$  нг/мл, що достовірно вище порівняно з РП ( $p < 0,01$ ) та з ПГ I ступеня ( $p < 0,05$ ), але нижче порівняно з ПГ III ступеня ( $p < 0,01$ ). Уміст cGMP у плазмі крові хворих із ПГ II ступеня становив  $81,3 \pm 3,3$  нмоль/мл та був вищим порівняно з РП ( $p < 0,001$ ), але нижчим порівняно з ПГ III ступеня ( $p < 0,05$ ). Уміст TNF- $\alpha$  також мав тенденцію до збільшення з наростанням ступеня важкості ПГ, але достовірність ( $p < 0,05$ ) зафіксовано лише у хворих із ПГ III ступеня. З наростанням важкості патологічного процесу в печінці також збільшувався вміст показників ренін-альдостеронової системи. Зокрема, концентрація реніну та альдостерону у хворих із ПГ II ступеня становила  $154,9 \pm 29,8$  мкМЕ/мл і  $329,9 \pm 44,3$  пг/мл відповідно, що достовірно вище порівняно з РП ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  відповідно) та нижче порівняно з ПГ III ступеня ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  відповідно). Констатовано також значне зростання вмісту натрійуретичного пептиду у хворих із ПГ II ступеня порівняно з РП ( $p < 0,001$ ). Його значення  $472,5 \pm 71,9$  нг/кмоль було статистично достовірно нижчим ( $p < 0,001$ ) порівняно з ПГ III ступеня.

У хворих із ПГ III ступеня вміст у плазмі крові E-1, cGMP, TNF- $\alpha$ , реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону становив  $12,4 \pm 2,4$  нг/мл,  $88,3 \pm 2,8$  нмоль/мл,  $89,0 \pm 8,7$  пг/мл,  $263,1 \pm 38,9$  мкМЕ/мл,

667,3 ± 73,3 пг/мл та 1157,0 ± 172,3 нг/кмоль відповідно, що достовірно вище порівняно з РП ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  відповідно). Отже, у всіх хворих із ПГ III ступеня зареєстровано найвищий вміст ендотеліязалежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показників ренін-альдостеронової системи та натрійуретичного гормону.

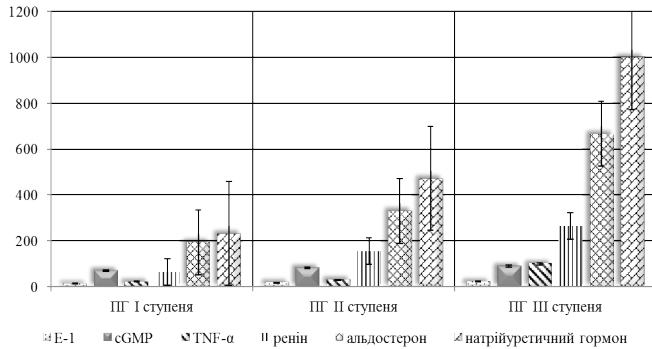


Рис. 2. Уміст ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора пухлин-α, реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону плазми крові у хворих на декомпенсований цироз печінки; їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії.

Між вмістом E-1, cGMP та ступенем важкості ПГ виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ); ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ) відповідно), який свідчить про те, що їх вміст зростає з наростанням ступеня важкості ПГ, що дає змогу розглядати ці показники як маркери важкості хронічного дифузного ураження печінки. Концентрація TNF-α також прямо пропорційно залежить від ступеня важкості ПГ ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ). Між рівнем реніну, альдостерону та ступенем важкості ПГ виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ); ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ) відповідно), унаслідок чого можна припустити, що ці показники є чинниками наростання важкості ДЦП індукованою ПГ. Уміст натрійуретичного пептиду також прямо пропорційно залежить від ступеня важкості ПГ, оскільки між ними виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про інтенсивне збільшення рівня натрійуретичного пептиду у відповідь на декомпенсацію захворювання.

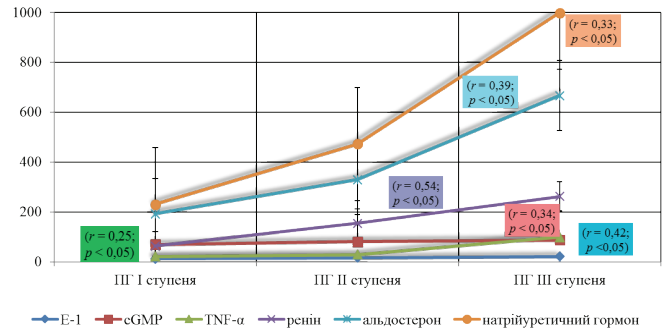


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора пухлин-α, реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону плазми крові у хворих на декомпенсований цироз печінки й ступенем важкості портальної гіпертензії.

За результатами дослідження можна спостерігати тенденцію динаміки показників, зокрема, зростання вмісту ендотеліязалежних вазоактивних субстанцій, показників ренін-альдостеронової системи та натрійуретичного гормону плазми крові у хворих із ДЦП прямо пропорційно до ступеня важкості ПГ. Ця обставина свідчить, що саме вони є патогенетичною ланкою у виникненні та відіграють ключову роль у наростанні важкості провідного синдрому ПГ, який зумовлює важкість загального стану таких хворих, призводить до значного зниження якості життя, а його ускладнення, зокрема, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, мають визначальне прогностичне значення та є основною причиною смерті гепатологічних хворих.

**Висновки.** У хворих на ДЦП вміст ендотеліязалежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) порівняно з РП, що дає підставу вважати їх одними з маркерів важкості хронічного дифузного ураження печінки. Зростання вмісту E-1, cGMP, TNF-α, реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону плазми крові у хворих прямо пропорційно залежить від ступеня важкості ПГ, діагностованої за допомогою удосконаленого нами неінвазивного УЗДФМО судин черевної порожнини. Показники рівнів концентрації E-1, cGMP, TNF-α, реніну, альдостерону та натрійуретичного пептиду в плазмі хворих на ДЦП можуть слугувати надійними допоміжними діагностичними критеріями виявлення ПГ та одними з маркерів визначення ступенів її важкості.

#### Список літератури

- Гарбузенко Д. В. Мультиорганне гемодинамічне порушення при цирозі печінки / Д. В. Гарбузенко // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 73–77 (Harbuzenko D. Multiorgan Hemodynamic Disorders in Case of Liver Cirrhosis / D. Harbuzenko // Ter. Arch. – 2007. – Vol. 79, N 2. – P. 73–77).
- Гаврилюк О. М. Етіологічні чинники цирозу печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 22–25 (Navylyuk O. Etiological factors of Liver Cirrhosis / O. Navylyuk // Modern Gastroenterol. – 2009. – N 2. – P. 22–25).
- Пат. № 73518 Україна, МПК А61В 8/06, А61В 10/00. Спосіб діагностики ступеня портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Довгань Ю. П., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Лисак Л. Ф.; патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – № 201203268; заявл. 20.03.2012; опубл. 25.09.2011, Бюл. №18. – 6 с. (Pat. N 73518 Ukraine, IPC 6.8 A61V, A61V 10/00. Method of the

- Diagnosis the Degree of Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis / Abrahamovych O., Abrahamovych M., Dovgan' Y., Abrahamovych U., Tolopko S., Ferko M., Lysak L. ; patentee Danylo Halytsky Lviv National Medical University. – N 201203268 ; appl. 20.03.2012 ; publ. 25.09.2011, Bull. N18. – 6 p.).
4. Степанов Ю. М. «Гепадиф®» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 75–80 (Stepanov Y. "Hepadif®" – a New Effective Hepatoprotector for the Treatment of Diffuse Chronic Liver Diseases / Y. Stepanov, I. Kononov // Modern Gastroenterology. – 2010. – N 2. – P. 75–80).
  5. Clinical Manifestations of Portal Hypertension / A. Said, S. Al-Busafi, J. McNabb-Baltar [et al.] // Int. J. Hepatology. – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 1044–1156.
  6. Gines P. Prognostic significance of renal dysfunction in cirrhosis / P. Gines, P. Martin, M. Niederberger // Kidney Int. Suppl. – 1997. – Vol. 61. – P. 77–82.
  7. Groszmann R. J. Portal hypertension: from bedside to bench / R. J. Groszmann, J. G. Abraldes // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39, N 4, suppl. 2. – P. S125–S130.
  8. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension / J. Bosch, J. Abraldes, M. Fernandez, J. Garcia-Pagan // J. Hepatology. – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 558–567.
  9. Iwakiri Y. The hyperdynamic circulation of chronic liver disease: from the patient to the molecule / Y. Iwakiri, R. J. Groszmann // J. Hepatology. – 2006. – Vol. 43, N 2, suppl. 1. – P. 121–131.
  10. McCuskey R. S. The hepatic microvascular system in health and its response to toxicants / R. S. McCuskey // The anatomical record. – 2008. – Vol. 291, N 3. – P. 661–671.
  11. Møller S. Vasoactive substances in the circulatory dysfunction of cirrhosis / S. Møller, F. Bendtsen, J. H. Henriksen // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2001. – Vol. 61, N 6. – P. 421–429.
  12. Moreau R. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond / R. Moreau, D. Lebrec // J. Hepatology. – 2006. – Vol. 43, N 3. – P. 385–394.
  13. Portal hypertension is associated with increased mRNA levels of vasopressor G-protein-coupled receptors in human hepatic arteries / M. Neef, E. Biecker, J. Heller [et al.] // Europ. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 33, N 3. – P. 249–255.
  14. Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins / M. Hennenberg, J. Trebicka, E. Biecker [et al.] // J. Hepatology. – 2007. – Vol. 45, N 2. – P. 495–506.
  15. Ghandhi C. R. Endothelin, a potent peptide agonist in the liver / C. R. Ghandhi, K. Stephenson, M. S. Olson // J. Biol. Chem. – 1990. – Vol. 265, N 4. – P. 17432–17435.
  16. Garcia-Tsao G. Portal hypertension / G. Garcia-Tsao // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 17, N 3. – P. 260–269.
  17. Regulation of nitric oxide synthesis by proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells. Elevations in tetrahydrobiopterin levels enhance endothelial nitric oxide synthase specific activity / P. Rosenkranz-Weiss, W. C. Sessa, S. Milstien [et al.] // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93, N 5 – P. 2236–2243.

Стаття надійшла до редакції журналу 28 жовтня 2015 р.

## **Вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону у хворих на декомпенсований цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії**

**М. Р. Ферко**

Вивчено вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону плазми крові у хворих на декомпенсований цироз печінки та з'ясовано їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії, верифікованої за допомогою удосконаленого нами неінвазивного ультразвукового доплеро-флоуметричного обстеження судин черевної порожнини. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією залучено 80 пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки з різним ступенем важкості портальної гіпертензії. З'ясовано, що у хворих на декомпенсований цироз печінки вміст ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) порівняно з референтними показниками, а зростання їх вмісту прямо пропорційно залежить від ступеня важкості портальної гіпертензії. Показники рівнів концентрації ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора пухлин- $\alpha$ , реніну, альдостерону та натрійуретичного гормону в плазмі хворих на декомпенсований цироз печінки можуть слугувати надійними допоміжними діагностичними критеріями виявлення портальної гіпертензії та одними з маркерів визначення ступенів її важкості.

**Ключові слова:** цироз печінки, портальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, ренін-альдостеронова система, натрійуретичний гормон.



# Content of Some Endothelium-Dependent Vasoactive Substances of Blood Plasma, Indicators of Renin-Aldosterone System, Natriuretic Hormone in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis and their Dependence on the Severity Grade of Portal Hypertension

M. Ferko

**Introduction.** Liver cirrhosis is one of the most important and most difficult problems of modern hepatology. According to the statistics, each year liver cirrhosis kills nearly two million people. The question of the relationship of endothelial dysfunction as a vasoconstrictor and vasodilator imbalance, indices of renin-aldosterone system and natriuretic hormone in the blood of the portal system in patients with liver cirrhosis, their importance in the origin and growth of the severity of portal hypertension caused great interest of the specialists of hepatological profile, and sometimes serve as the subject of stormy scientific discussions with the wording ambiguous and sometimes contradictory conclusions. Today we know that endothelial dysfunction is the factor of portal hypertension origin, but the dynamics of plasma concentrations of endocrine regulators, their role in the increase of the severity of portal hypertension are still not fully studied. Despite the high prevalence of the study of pathogenic mechanisms, searching the main "markers" of the severity of liver disorder and their role in the increase of the disease decompensation in patients with liver cirrhosis, the content of endothelium-dependent vasoactive substances of blood plasma, parameters of renin-aldosterone system, natriuretic hormone in patients with decompensated liver cirrhosis, particularly with varying grades of portal hypertension, are studied insufficiently.

Therefore, **the aim of our study** was to determine the content of some endothelium-dependent vasoactive substances of blood plasma, parameters of renin-aldosterone system, natriuretic hormone in patients with decompensated liver cirrhosis and to identify their dependence on the severity of portal hypertension grade.

**Materials and research methods.** In the study, by randomized method with preliminary stratification, were involved 80 cirrhotic patients with varying severity grades of portal hypertension [23 females (28.75 %) and 57 males (71.25%) aged 27 to 73 years (mean age - ( $47,5 \pm 10,9$ ) years), mean duration of disease - ( $6,5 \pm 2,7$ ) years], to whom were conducted inpatient examination and treatment in created Lviv Regional Hepatological Center on the basis of the Department of Internal Medicine N 1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University and Gastroenterological Department of Lviv Regional Clinical Hospital. Also there were examined 20 healthy individuals [8 females (40.0 %) and 12 males (60.0 %) aged 19 to 70 years (mean age -  $41,8 \pm 4,2$  years)], who formed the control group. For all the patients it was performed a comprehensive clinical-laboratory and instrumental examination of all the organs and systems according to the requirements of modern medicine and improved by us doppler-floumetric ultrasound examination of the abdominal cavity vessels, using our patented method. With the aim to study the contents of some endothelium-dependent vasoactive substances, indices of renin-aldosterone system and natriuretic hormone of blood plasma in patients with decompensated liver cirrhosis, we determined the levels of endothelin-1, cyclic guanosine monophosphate, tumor necrotizing factor  $\alpha$ , renin, aldosterone and natriuretic hormone – according to the standardized methodology. According to the results of non-invasive ultrasound dopler-floumetric examination of the abdominal cavity vessels and determining the severity of portal hypertension grade, all the patients were stratified into three groups: the 1<sup>st</sup> group (portal hypertension of the I grade) included 20 patients (25.0%), the 2<sup>nd</sup> group (portal hypertension of the II grade) - 30 patients (37.5 %) and the 3<sup>rd</sup> group (portal hypertension of the III grade) - 30 patients (37.5 %).

**Results of the investigation and their discussion.** According to the results of our study, we can observe the dynamics tendency of the content of endothelium-dependent vasoactive substances, indices of renin-aldosterone system, natriuretic hormone of blood plasma in patients with decompensated liver cirrhosis and their dependence on the severity of portal hypertension grade. In patients with decompensated liver cirrhosis there were observed intense increase of endothelin-1, cyclic guanosine monophosphate, tumor necrotizing factor  $\alpha$ , renin, aldosterone and natriuretic hormone compared with the reference rates ( $p < 0.05$ ), which allows us to consider them as one of the "markers" of the severity of chronic diffuse liver disease. Growth of the level of endothelium-dependent vasoactive substances, indices of renin-aldosterone system, natriuretic hormone in the blood plasma of patients are directly proportional to the severity of portal hypertension grade. This fact indicates, that they are the pathogenetic link in origin and play a key role in the increase of the severity of the leading syndrome of portal hypertension, which causes the worsening of the general state of these patients, leads to a significant decrease of life quality and its

complications, including bleeding from varicose esophageal varices, are of the decisive prognostic value and is the leading cause of death of the hepatological patients.

**Conclusions.** In patients with decompensated liver cirrhosis the content of endothelium-dependent vasoactive substances of blood plasma, parameters of the renin-aldosterone system, natriuretic hormone were significantly higher ( $p < 0.05$ ), compared with the reference indices, that can be considered as one of the "markers" of the severity of chronic diffuse liver diseases. Growth of the content of endothelin-1, cyclic guanosine monophosphate, tumor necrotizing factor  $\alpha$ , renin, aldosterone and natriuretic hormone in the blood plasma of patients was directly proportional to the severity of portal hypertension diagnosed using noninvasive ultrasound doppler-floumetric improved examination of the vessels of the abdominal cavity, improved by us. Determination of the concentration levels of endothelin-1, cyclic guanosine monophosphate, tumor necrotizing factor  $\alpha$ , renin, aldosterone and plasma natriuretic hormone in patients with decompensated liver cirrhosis can serve as a reliable diagnostic subsidiary criteria for the detection of portal hypertension and as one of "markers" of the determination of its severity grade.

**Keywords:** liver cirrhosis, portal hypertension, endothelial dysfunction, the renin-aldosterone system, natriuretic hormone.