

УДК 616.36/.367-08-07:616.13-018.74

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Щёктова А.П.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия», Пермь, e-mail: psmalf@ru

Обследованы 21 больной с хроническим гепатитом С (ХГС), 15 – с циррозом печени (ЦП), 30 – с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Исследовали маркеры функционального состояния эндотелия (оксид азота, эндотелин-1, десквамированные эндотелиоциты, васкулоэндотелиальный фактор роста, фактор Виллебранда) при ХГС на фоне противовирусной терапии (реаферон, рибавирин) в сравнении с симптоматической терапией, при ЦП на фоне симптоматической терапии, у больных ЖКБ при оперативном лечении с интервалом в 4 недели. Показатели состояния эндотелия у больных ХГС, получавших противовирусную терапию, практически нормализовались, в группе сравнения положительной динамики не было. На фоне симптоматической терапии при ЦП отмечена положительная динамика по количеству десквамированных эндотелиоцитов, со стороны других маркеров поражения эндотелия динамики не выявлено. У пациентов с ЖКБ после холецистэктомии отмечено возрастание количества десквамированных эндотелиоцитов, что свидетельствует о нарастании эндотелиальной дисфункции в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, лечение хронического гепатита, цирроза печени, желчнокаменной болезни

DYNAMICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION INDICES IN PATIENTS WITH DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN PROCESS OF TREATMENT

Schekotova A.P.

Perm State Academy of Medicine, Perm, e-mail: psmalf@ru

Materials and methods. The study examined of 21 patients with chronic hepatitis C (CHC), 15 – with hepatic cirrhosis (HC), 30 – with cholelithiasis (CL). CHC endothelial dysfunction markers in process of antiviral therapy (rheferon, ribavirin) compared to symptomatic therapy, HC markers against the background of symptomatic therapy, those of CL – after operative treatment with the 4-week interval were investigated. Results. Endothelial state indices in patients getting antiviral therapy were practically normal: nitric oxide content increased from $16,7 \pm 4,8$ to $25,6 \pm 6,8$ $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,01$), endothelin-1 content lowered from $0,81 \pm 0,33$ to fmol/l ($p = 0,01$), von Willebrand factor – from $101 \pm 4,8$ to $85,8 \pm 9,9\%$ ($p = 0,042$), desquamated endotheliocyte number (DEC) decreased from $6,2 \pm 1,4$ to $4,0 \pm 0,7 \cdot 10^4/\text{l}$ ($p = 0,002$). In comparison group (CHC) no positive dynamics was noted. Against the background of symptomatic HC therapy there was positive DEC dynamics: from $10,0 \pm 4,0$ to $6,6 \pm 1,58 \cdot 10^4/\text{l}$ ($p = 0,002$), other markers of endothelial state remained without reliable dynamics. In CL patients after cholecystectomy elevated DEC number from $6,62 \pm 4,11$ to $9,01 \pm 4,31 \cdot 10^4/\text{l}$ ($p = 0,0009$). Conclusion. Combined antiviral therapy in CHC patients after a month from its beginning is accompanied by significant correction of endothelial dysfunction, symptomatic HC therapy is accompanied by partial correction, after CL cholecystectomy endothelial dysfunction is aggravated.

Keywords: endothelial dysfunction, treatment of chronic hepatitis, hepatic cirrhosis, cholelithiasis

Широкая распространенность гепатобилиарной патологии (ГБП) (от 3 до 15 на 1000 обследованных), неуклонный рост заболеваемости, инвалидности и смертности обуславливает актуальность данной проблемы. В индустриально развитых странах вирус гепатита С является причиной развития у 70% больных хронического гепатита (ХГС), доля больных на стадии цирроза печени (ЦП) составляет от 20 до 40%, при этом смертность при ЦП достигает 70% через 5 лет после установления диагноза [5]. Противовирусное лечение оказывается не всегда эффективно [6]. Частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) в России достигает 20%. Известно этиологическое значение диффузных заболеваний печени в развитии ЖКБ, которая, в свою очередь, способствует развитию хронического гепатита и даже ЦП [2]. В патогенезе ХГС и прогрессировании его в ЦП большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики,

что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов и эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Процессы прогрессирования поражения печени, в частности, неоангиогенез и фиброз в печени также тесно связаны с функциональной состоятельностью эндотелия [1, 7]. Поражение эндотелия может быть фактором патогенеза и при ЖКБ [8]. Актуальным представляется углубленное изучение патогенеза поражения печени при ГБП и разработка методов оценки эффективности лечения.

Цель исследования. Оценить динамику показателей функционального состояния эндотелия на фоне лечения при ХГС, ЦП и ЖКБ.

Материал и методы исследования

Обследовано 66 больных с ГБП: 21 пациент с ХГС, 15 больных ЦП в исходе ХГС (В класс по Child-Pugh), 30 больных ЖКБ. Критерии исключения –

сердечно-сосудистая патология и другие заболевания, сопровождающиеся выраженной дисфункцией эндотелия. Средний возраст больных ХГС составил $38,8 \pm 14,5$ лет, при ЦП – $49,8 \pm 12,2$ года, при ЖКБ $53 \pm 12,5$ лет. Контрольная группа состояла из 34 практически здоровых лиц, не имеющих в анамнезе заболеваний печени, возраст – $32,8 \pm 8,3$ года. В предыдущих исследованиях было показано отсутствие взаимосвязи между показателями ЭД, возрастом и полом при ХГС и ЦП [4].

Изучались тесты оценки функционального состояния эндотелия методом иммуноферментного анализа на анализаторе StatFax (США): содержание оксида азота (nitric oxide, NO) (SYSTEMS, США), эндотелина-1 (endothelin-1, Et-1) (BIOMEDICA CRUPPE, США), васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) (BIOSOURCE, США) в плазме крови. Определение активности фактора Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) проводилось на агрегометре БИОЛА (НПО «РЕНАМ», г. Москва). Количество ДЭЦ подсчитывали по методу Hladovec (1978) [3].

Для оценки влияния противовирусной терапии (ПВТ) на показатели повреждения и дисфункции эндотелия в группе больных ХГС были выделены 2 подгруппы, сопоставимые по полу и возрасту: основная группа в составе 10 больных и группа сравнения из 11 пациентов. Критерии включения в основную группу – фаза реактивации заболевания, репликация HCV – РНК (по ПЦР) и информированное согласие пациента на лечение. Пациентам с ХГС основной группы наблюдения проводилась комбинированная ПВТ препаратом «Реаферон» (фирма «Вектор») в дозе 3 млн МЕ в сутки через день в сочетании с препаратом «Рибавирин» в дозе 800–1200 мг/кг в сутки. Длительность лечения составила 24–48 недель. Пациенты группы сравнения, тоже находящиеся в фазе реактивации, получали дезинтоксикационную терапию в виде внутривенных вливаний 5%-го раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой, гепатопротекторы, ферментные препараты. Длительность лечения составляла 2–4 недели.

15 пациентов с ЦП получали дезинтоксикационную терапию в виде внутривенных вливаний 5%-й глюкозы с добавлением аскорбиновой кислоты, гепатопротекторы, симптоматическую терапию

в виде ферментных препаратов. Длительность лечения составляла 2–4 недели.

30 пациентам с ЖКБ в плановом порядке произведена холецистэктомия на фоне лечения миотропными спазмолитиками и антибактериальными средствами (по показаниям). Оценка биохимических тестов и показателей функционального состояния эндотелия в группах наблюдения больных проводилась через 3–4 недели после начала лечения.

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента. Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое $M \pm$ одно среднее квадратичное стандартное отклонение (σ). Различия между выборками считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели функционального состояния эндотелия при ГБП значительно отличались от аналогичных параметров у практически здоровых лиц (табл. 1). Достоверное снижение уровня NO во всех группах в сочетании с повышением концентрации Et-1 при ХГС и ЦП указывает на дисбаланс соединений, влияющих на тонус сосудов. Увеличение ДЭЦ во всех группах указывает на повреждение эндотелия, что в сочетании с увеличением содержания VEGF и активности vWF при ХГС и ЦП свидетельствует о стимуляции неоангиогенеза и повышении тромбогенности эндотелия сосудов. У больных ЖКБ повышения выработки VEGF нет, что свидетельствует об отсутствии изменения сосудистой архитектоники на фоне поражения эндотелия. При этом выраженность ЭД была максимальной при ЦП, умеренной – при ХГС, менее выраженной по большинству тестов – при ЖКБ.

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей функционального состояния эндотелия у при ГБП и в группе контроля ($M \pm \sigma$)

Показатели	Контрольная группа (n = 34)	ЖКБ (n = 30)		ХГ (n = 21)		ЦП (n = 15)	
	M ± σ	M ± σ	p1	M ± σ	p2	M ± σ	p3
NO, мкмоль/л	29,43 ± 3,34	17,7 ± 7,1	< 0,001	18,7 ± 3,02	< 0,001	13,07 ± 4,52	< 0,001
Et-1, фмоль/мл	0,3 ± 0,13	0,41 ± 0,2	0,011	0,68 ± 0,23	< 0,001	1,13 ± 0,5	< 0,001
ДЭЦ, 10 ⁴ /л	3,02 ± 1,21	5,5 ± 2,3	< 0,001	5,89 ± 1,18	< 0,001	10,0 ± 4,0	< 0,001
vWF, %	80,1 ± 16,2	92,1 ± 11,4	< 0,001	102,1 ± 22,0	< 0,001	127,1 ± 20,8	< 0,001
VEGF, пг/мл	158,9 ± 72,8	172,0 ± 56,2	0,43	249,5 ± 94,5	< 0,001	375,0 ± 116,6	< 0,001

Примечания:

p1 – значимость различий в группах здоровых и больных ЖКБ;

p2 – значимость различий в группах здоровых и больных ХГ;

p3 – значимость различий в группах здоровых и больных ЦП.

При обследовании больных с ХГС получены следующие результаты. Между показателями основной группы пациентов с ХГС и группы сравнения достоверных различий концентраций трансаминаз не было (табл. 2). На фоне комбинированной ПВТ реафероном в сочетании с рибавирином в основной группе больных ХГС уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ) сни-

зился на 28% от исходного значения, хотя и недостоверно. Содержание аспарагиновой трансаминазы (АСТ) уменьшилось на 41% ($p = 0,007$). В группе сравнения больных ХГС уровень АЛТ в процессе лечения снизился недостоверно на 39,5% от исходного значения, концентрация АСТ в динамике уменьшилась достоверно на 49,5% ($< 0,001$).

Таблица 2

Динамика АЛТ и АСТ в группах больных ХГС в процессе лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	p_{1-2}
	1	2	
АЛТ до лечения, ед./л	$73,4 \pm 21,7$	$81,9 \pm 32,1$	0,49
АЛТ в процессе лечения, ед./л	$53,1 \pm 28,1$	$49,6 \pm 11,2$	0,707
p	0,087	0,06	
АСТ до лечения, ед./л	$65,75 \pm 25,1$	$75,7 \pm 28,2$	0,406
АСТ в процессе лечения, ед./л	$38,9 \pm 12,2$	$37,5 \pm 5,1$	0,731
p	0,007	$< 0,001$	

Примечания:

 p – значимость различий на этапах исследования; p_{1-2} – значимость различий в группах больных ХГС.

Таким образом, на фоне применения комбинированной ПВТ у пациентов с ХГС в фазе реактивации инфекции отмечается уменьшение синдрома цитолиза по уровню АСТ аналогично с группой сравнения, получавшей симптоматическую терапию.

Маркеры ЭД до лечения в основной группе пациентов с ХГС и группе сравнения не имели достоверных различий (табл. 3). Показатели функционального состояния эндотелия у больных ХГС в процессе ПВТ практически нормализовались. Содержание NO достоверно повысилось на 35% ($p = 0,003$), а концентрация Et-1 снизилась на 63% ($p < 0,001$), что свидетельствует об уменьшении степени дисфункции эндотелия. Количество ДЭЦ уменьшилось на 35,5% от исходного значения ($p < 0,001$), уровень VEGF понизился на 46% ($p < 0,001$), функциональная активность vWF снизилась на 18% от исходного уровня ($p = 0,009$), что свидетельствует об уменьшении степени повреждения эндотелия на фоне ПВТ. В группе сравнения достоверной динамики исследованных показателей функционального состояния эндотелия в процессе симптоматического лечения не наблюдалось. При этом после лечения возникли достоверные различия в содержании NO, Et-1, ДЭЦ и VEGF у пациентов основной группы и группы сравнения.

Таким образом, удалось установить, что комбинированная ПВТ реафероном в соче-

тании с рибавирином у больных ХГС через 1 месяц от ее начала приводит к уменьшению эндотелиальных нарушений. При оценке позднего вирусологического ответа у 90% пациентов основной группы после ПВТ установлена элиминация вируса. Можно предположить, что маркеры ЭД могут служить прогностическими тестами эффективности противовирусной терапии при ХГС.

Симптоматическое лечение пациентов с ЦП привело к положительной динамике ДЭЦ с $10,0 \pm 4,0$ до $6,6 \pm 1,58$ $10^4/\text{л}$ ($p = 0,002$), уровень Et-1 при этом недостоверно возрос с $1,13 \pm 0,5$ до $2,03 \pm 1,6$ фмоль/л ($p = 0,5$). Другие маркеры ЭД остались без динамики (рисунок). Таким образом, симптоматическое стационарное лечение пациентов с ЦП не оказывает существенного патогенетического влияния на дисбаланс вазоактивных соединений, возникающий при ЭД.

При оценке влияния оперативного лечения на состояние эндотелия при ЖКБ выявлено увеличение выраженности ЭД по количеству ДЭЦ (см. рисунок). Через 3 недели после холецистэктомии количество ДЭЦ в плазме крови достоверно увеличилось с $5,5 \pm 2,3$ до $9,04,311 \cdot 10^4/\text{л}$ ($p < 0,001$). Видимо, операционная травма и сопутствующий ей стресс сохраняют свое патогенетическое воздействие на эндотелий в течение послеоперационного периода.

Таблица 3

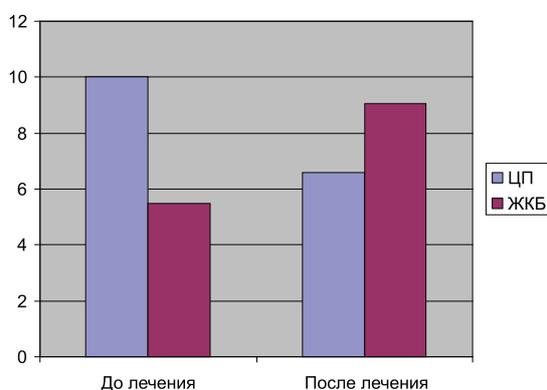
Динамика показателей функционального состояния эндотелия в сравниваемых группах больных ХГС в процессе лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	P_{1-2}
	1	2	
NO до лечения, мкмоль/л	16,7 ± 4,8	17,5 ± 3,5	0,665
NO в процессе лечения, мкмоль/л	25,6 ± 6,8	18,2 ± 3,4	0,005
p	0,003	0,7	
Et-1 до лечения, фмоль/л	0,81 ± 0,33	0,72 ± 0,3	0,52
Et-1 в процессе лечения, фмоль/л	0,3 ± 0,2	0,64 ± 0,2	< 0,001
p	< 0,001	0,16	
ДЭЦ до лечения, 10^4 /л	6,2 ± 1,4	5,09 ± 1,8	0,134
ДЭЦ в процессе лечения, 10^4 /л	4,0 ± 0,7	4,8 ± 0,7	0,002
P_{1-2}	< 0,001	0,624	
VEGF до лечения, пг/мл	215,9 ± 124,5	279,36 ± 115	0,239
VEGF в процессе лечения, пг/мл	115,9 ± 32,6	203,6 ± 103,6	0,019
p	< 0,001	0,12	
vWF до лечения, %	101,4 ± 13,7	99,7 ± 12,7	0,771
vWF в процессе лечения, %	85,8 ± 9,9	92,5 ± 7,9	0,101
p	0,009	0,32	

Примечания:

p – значимость различий на этапах исследования;

P_{1-2} – значимость различий в группах больных ХГС.



Сравнительная характеристика количества ДЭЦ при ЦП и ЖКБ на фоне лечения

Заключение

При ГБП нарушение функционального состояния эндотелия является закономерным элементом патогенеза ХГС, ЦП и ЖКБ. Комбинированная ПВТ рефероном в сочетании с рибавирином у больных ХГС через 1 месяц от ее начала сопровождается значительной коррекцией ЭД, что проявляется повышением уровня NO и снижением концентрации Et-1 в плазме крови. При этом уменьшается степень повреждения эндотелия, что проявляется снижением количества ДЭЦ, уровня

VEGF и функциональной активности vWF в плазме крови. Симптоматическая терапия при ЦП сопровождается частичной коррекцией ЭД. Холецистэктомия у больных ЖКБ сопровождается ухудшением состояния эндотелия в течение месяца после операции.

Список литературы

1. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 4. – С. 6–12.
2. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Российск. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2003. – №1. – С. 81–92.
3. Петрищев Н.Н., Беркович О.А. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиоцитов в крови // Клини. лаб. диагностика. – 2001. – №1. – С. 50–52.
4. Щёктова А.П. Дисфункция и повреждение эндотелия при гепатобилиарной патологии // Уральский мед журнал. – 2010. – №1 (66). – С. 96–99.
5. Berkes J. Global epidemiology of HCV infection. Curr. Hep. Rep. – 2005. – Vol. 4 (4). – P. 125–129.
6. Chevaliez S. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and monagement of antiviral therapy. World J. Gastroenterol. – 2007. – № 13 (17). – P. 2461–2466.
7. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // J. Pathol. – 2008. – Vol. 21(4). – P. 199–210.
8. Obstructive jaundice impairs hepatic sinusoidal endothelial cell function and renders liver susceptible to hepatic ischemia reperfusion / H. Yoshidome, M. Miyazaki, H. Shimizu et all. // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33, № 1. – P. 59–67.

References

1. Zvyagintseva T.D., Gridneva S.V. Sovremennye predstavleniya o sosudistom endotelii v norme i pri patologii zheludочно-kishechnogo trakta. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2005. №4. P. 6–12.
2. Marakhovsky Yu.Kh. Zhelchnokamennaya bolezni: sovremennoe sostoyanie problemy. *Russian Journal of Gastroenterol. Hepatol. and Coloproctol.* 2003. №1. P. 81-92.
3. Petrishev N.N., Berkovich O.A. Diagnosticheskaya tsennost opredeleniya deskvamirovannykh endoteliotsitov v krovi. *Clinical Lab. Diagnosis*. 2001. №1. P.50-52.
4. Schekotova A.P. Disfunktsiya i povrezhdenie endoteliya pri gepatobiliarnoy patologii. *Uralskiy med. zhurnal*. 2010. 1 (66). S. 96–99.
5. Berkes J. Global epidemiology of HCV infection. *Curr. Hep. Rep.* 2005. V. 4 (4). P. 125 – 129.
6. Chevaliez S. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and monogement of antiviral therapy. *World J. Gastroenterol.* – 2007. – № 13 (17). – P. 2461–2466.
7. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008. Vol. 21(4). P. 199–210.
8. Yoshidome H., Miyazaki M., Shimizu H. et al. Obstructive jaundice impairs hepatic sinusoidal endothelial cell function and renders liver susceptible to hepatic ischemia reperfusion. *J. Hepatol.* 2000. Vol. 33. № 1. P. 59–67.

Рецензенты:

Гейн С.В., д.м.н., в.н.с. лаборатории биохимии развития микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УРО РАН, г. Пермь;

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности Пермского государственного национального исследовательского университета, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 20.01.2012.