

### Список литературы

1. Абдуллаев, Р. И. Ультразвуковая диагностика заболеваний коленного сустава / Р. И. Абдуллаев, В. В. Гапченко, С. В. Пономаренко и др. – Харьков : Новое слово, 2008. – 48 с.
2. Асфандияров, Р. И. Закономерности роста ядер окостенения длинных трубчатых костей плодов человека мужского пола / Р. И. Асфандияров, А. Е. Лазько, Е. Е. Росткова // Новости спортивной и медицинской антропологии : ежеквартальный научно-информационный сборник. – 1990. – № 2. – С. 155–156.
3. Вагапова, В. Ш. Развитие суставов в онтогенезе / В. Ш. Вагапова // Морфология – 2002. – Т. 121, № 2 – С. 29.
4. Еськин, Н. А. Ультрасонография коленных суставов (методика и ультразвуковая анатомия) / Н. А. Еськин, Л. А. Атабекова, С. Г. Бурков // SonoAce-International. – 2002. – № 10 – С. 85–92.
5. Зоря, В. И. Деформирующий артроз коленного сустава / В. И. Зоря, Г. Д. Лазишвили, Д. Е. Шпаковский. – М. : Литтерра, 2010. – 320 с.
6. Калыгин, Н. А. Возможности ультразвукового исследования в ранней диагностике заболеваний опорно-двигательного аппарата / Н. А. Калыгин, И. В. Клипфель // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 126.
7. Корнилов, Н. В. Травматология и ортопедия / Н. В. Корнилов. – СПб. : Гиппократ, 2006. – Т. 3. – 896 с.
8. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека / Р. Д. Синельников. – М. : Медицина, 1996. – Т. 1. – 344 с.
9. Fessell, D. P. Using sonography to reveal and aspirate joint effusions / D. P. Fessell, J. A. Jacobson, J. Craig et al. // Am. J. Roentgenol. – 2000. – Vol. 174. – P. 1353–1362.
10. Jeffrey, D. R. Imaging hyaline cartilage / D. R. Jeffrey, I. Watt // Br. J. Radiol. – 2003. – Vol. 76, № 911. – P. 787.

**Гринберг** Елена Борисовна, аспирант кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: glenochek@rambler.ru.

**Удочкина** Лариса Альбертовна, доктор медицинских наук, исполняющая обязанности заведующей кафедрой анатомии человека ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: udochkin-lk@mail.ru.

УДК 616.36-004: 616.149-008.341.1: 611-018.74

© Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, А.В. Астахин, 2011

**Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, А.В. Астахин**

### **РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Проведено изучение уровня эндотелина-1 и оксида азота у 115 больных циррозом печени. В сравнении с контрольной группой выявлено повышение значений обоих маркеров эндотелиальной дисфункции. Установлена их прямая связь с проявлениями портальной гипертензии. Наибольший рост концентрации эндотелина-1 и оксида азота отмечен у больных с асцитом и варикозно расширенными венами пищевода III–IV ст.

**Ключевые слова:** цирроз печени, эндотелин-1, оксид азота, портальная гипертензия.

## THE ROLE OF SOME INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH THE PORTAL HYPERTENSION OF LIVER CIRRHOSIS

The level of endothelin- and nitric oxide in 115 patients with liver cirrhosis was studied. In comparison with control group the increase of values of both markers of endothelial dysfunctions was revealed. Their direct connection with portal hypertension was marked. The greatest increase in the concentration of endothelin -1 and nitric oxide was observed in patients with ascites and varicose veins of the esophagus III-IV century.

**Key words:** liver cirrhosis, endothelin-1, nitric oxide, portal hypertension.

В патогенезе цирроза печени (ЦП) важное значение имеет нарушение внутripеченочной и внепеченочной гемодинамики, что связано, в том числе, с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов и эндотелиальной дисфункцией (ЭД). В современной литературе активно обсуждается роль сосудистого эндотелия и его дисфункции при патологии человека. Такой интерес связан с полученными данными об участии эндотелия во многих физиологических и патофизиологических процессах в организме [5, 6, 7, 8]. При ЭД возникает дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопротеративных, вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов.

Из наиболее мощных сосудосуживающих регуляторов функционального состояния эндотелия, влияющих на внутripеченочный кровоток, выделяют вазоконстрикторный пептид эндотелин-1 (ЭТ-1) [1, 2, 3, 4, 5]. По литературным данным [2, 3, 4, 5], ЭТ-1 играет главенствующую роль при таких процессах, как пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, развитие дегенеративных процессов и фиброгенез. В то же время в ответ на вазоконстрикцию повышается уровень главного эндогенного вазодилатора – оксида азота (NO), являющегося антагонистом ЭТ-1 [2, 6, 7, 8]. Оксид азота принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления, процессах коагуляции крови, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [2, 6, 8]. Возникающий дисбаланс между вазоактивными веществами при патологии печени усугубляет течение ЦП и может влиять на его прогноз.

Проблема ЭД при хронических заболеваниях печени, в том числе ЦП, остается малоизученной, несмотря на то, что сама ЭД может рассматриваться как одно из звеньев патогенеза ПГ и развития гипердинамического кровообращения при ЦП. Углубленное изучение расстройств печеночного и внепеченочного кровотока у больных ЦП, особенно в связи с развитием осложнений ПГ, и вклад в их развитие маркеров ЭД является актуальным и перспективным.

**Цель:** установить диагностическую значимость определения уровня ЭТ-1 и NO у больных ЦП с учетом проявлений ПГ.

**Материалы и методы.** Было обследовано 115 больных ЦП (59 мужчин и 56 женщин в возрасте от 20 до 70 лет), проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО «Александромариинская областная клиническая больница», г. Астрахани. Контрольную группу (КГ) составили 15 практически здоровых доноров.

Обследование больных проводилось во время обострения их основного заболевания. При диагностике ЦП учитывались жалобы больных, анамнестические и клинические данные, результаты биохимических, иммунологических анализов, инструментальных методов обследования (УЗИ, биопсийная диагностика). У всех больных проводилось определение маркеров вирусов гепатита «В» и «С» методом иммуноферментного анализа, у части пациентов – полимеразной цепной реакции. При постановке диагноза использована современная классификация ЦП. Критерии исключения: ИБС, артериальная гипертензия, заболевания почек, сахарный диабет, метаболический синдром, хронические заболевания легких.

В соответствии с классификацией ЦП, по Child-Pugh к классу «А» было отнесено 34 больных, к классу «В» – 61, к классу «С» – 20. В подавляющем большинстве случаев встречалась вирусная и смешанная этиология заболевания. Умеренная степень активности диагностирована у 84 пациентов, высокая степень – у 31 человека.

Концентрация ЭТ-1 исследовалась в ЭДТА-плазме методом иммуноферментного анализа с помощью набора фирмы Biomedica (Австрия), а концентрация NO – набора фирмы BCM Diagnostics (Австрия).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для количественного сравнения признаков двух несвязанных групп параметрический

критерий Стьюдента (t). Корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (r) проводили с использованием критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты обследования и их обсуждение.** При анализе средних значений концентрации ЭТ-1 и NO у больных ЦП выявлен рост обоих показателей, по сравнению с КГ:  $1,1 \pm 0,09$  фмоль/л против  $0,24 \pm 0,06$  фмоль/л ( $p < 0,001$ ) и  $46,4 \pm 1,7$  мкмоль/л против  $29,8 \pm 0,12$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), соответственно. Средние значения ЭТ-1 и NO у больных ЦП достоверно отличались от КГ и находились в прямой корреляционной зависимости ( $r = 0,7$ ).

Известно, что тяжесть ЦП и его прогноз во многом зависят от проявлений ПГ, степень влияния ЭД на которые мы попытались проанализировать. С этой целью все больные ЦП были разделены на две группы: с наличием осложнений (асцит, варикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП), спленомегалия, гиперспленизм, печеночная энцефалопатия (ПЭ)) и без них. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели ЭТ-1 и NO в зависимости от проявлений портальной гипертензии**

Проявление ПГ	Наличие	ЭТ-1 (фмоль/л)	NO (мкмоль/л)	Отсутствие	ЭТ-1 (фмоль/л)	NO (мкмоль/л)
Асцит	n = 53	$1,46 \pm 0,4^{**}$	$50,1 \pm 2,16^*$	n = 62	$0,8 \pm 0,2$	$43,7 \pm 2,7$
Спленомегалия	n = 65	$1,31 \pm 0,3$	$48,6 \pm 2,3^*$	n = 50	$0,88 \pm 0,3$	$44,1 \pm 2,1$
Гиперспленизм	n = 54	$1,32 \pm 0,4$	$49,4 \pm 2,5^*$	n = 61	$0,9 \pm 0,3$	$43,8 \pm 2,1$
ПЭ	n = 81	$1,2 \pm 0,3$	$47,6 \pm 3,1$	n = 34	$1,01 \pm 0,4$	$45,6 \pm 3,1$

Примечание: \* – достоверность различий между осложнениями и без них  $< 0,05$ , \*\* – достоверность различий между осложнениями и без них  $< 0,01$ .

Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня ЭТ-1 и NO в той или иной степени при перечисленных осложнениях ЦП, в отличие от групп больных без них. Наибольший рост их концентрации в крови выявлен при наличии асцита ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно). При наличии спленомегалии и гиперспленизма также выявляются достоверные тенденции к росту ЭТ-1 ( $p < 0,05$ ). При ПЭ достоверно значимых различий между сравниваемыми группами не обнаружено.

Так как ВРВП регистрировались у 86 % больных ЦП, мы решили не сравнивать группы с наличием или отсутствием этого осложнения, а проанализировать связь выраженности ВРВП с уровнем изучаемых показателей. Для этого в одну группу были включены больные с ВРВП I–II ст. (n = 57), а во вторую – с II–III и III–IV ст. (n = 42). В результате анализа полученных данных выяснилось, что при более высоких градациях флебэктазий зафиксированы и большие показатели ЭД. Если в 1-й группе ЭТ-1 составлял  $0,99 \pm 0,3$  фмоль/л, а NO –  $46,2 \pm 2,4$  мкмоль/л, то во второй группе –  $1,39 \pm 0,2$  фмоль/л и  $49,8 \pm 3,2$  мкмоль/л, соответственно. Несмотря на рост обоих показателей, статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) были характерны только для ЭТ-1, что свидетельствует, видимо, о большей роли данного маркера при формировании ВРВП. У 12 пациентов в анамнезе в течение последних 1–2 лет были зафиксированы кровотечения из ВРВП. Средний показатель ЭТ-1 в данной подгруппе составлял  $1,7 \pm 0,3$  фмоль/л, в то время как в общей группе –  $1,1 \pm 0,09$  фмоль/л; ( $p < 0,05$ ). Значительный рост вазоконстрикторного пептида у этой категории пациентов подтверждает его немаловажную роль в гемодинамических нарушениях при ЦП и в патологических механизмах, приводящих к кровотечению из ВРВП.

Полученные данные свидетельствуют о значимой роли маркеров ЭД в формировании ПГ и развитии ее осложнений. В патогенезе ЦП при развивающейся дисфункции эндотелия увеличение в крови содержания вазоконстрикторного пептида ЭТ-1 является стимулом для экспрессии вазодилатора NO, что на начальных стадиях заболевания рассматривается как компенсаторный механизм [7, 8]. При прогрессировании патологического процесса в печени синтез большого количества NO в течение длительного времени на фоне значительного увеличения вазоконстрикции приносит выраженный ущерб внутрипеченочной микроциркуляции.

**Заключение.** У больных ЦП отмечен рост обоих ведущих маркеров эндотелиальной дисфункции – ЭТ-1 и NO, между которыми выявлена прямая корреляционная связь. При наличии осложнений ПГ уровни обоих показателей были выше, чем без осложнений. Наиболее значительные изменения со стороны обоих вазоактивных веществ отмечены у больных с выраженным отечно-асцитическим синдромом, ВРВП III–IV ст. При асците и ВРВП, а также у больных с кровотечениями из ВРВП в анамнезе более значимо изменялся уровень ЭТ-1, чем NO, что указывает, вероятно, на его большую роль в патогенезе данных осложнений.

### Список литературы

1. Булатова, И. А. Функциональное состояние эндотелия и его диагностическая значимость при оценке тяжести хронических диффузных заболеваний печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Булатова. – Екатеринбург, 2009. – 26 с.
2. Гарбузенко, Д. В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 103–106.
3. Касьянова, Т. Р. Роль эндотелина-1 в развитии гемодинамических расстройств у больных хроническими заболеваниями печени / Т. Р. Касьянова, Н. И. Любарт, Б. Н. Левитан // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 221–222.
4. Прибылов, В. С. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / В. С. Прибылов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X. – № 1. – С. 123–130.
5. Патарая, С. А. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С. А. Патарая, Д. В. Преображенский // Кардиология. – 2000. – № 40 (6). – С. 78–85.
6. Berka, V. Three different oxygen-induced radical species in endothelial nitric oxide synthase oxygenase domain under regulation by l-arginine and tetrahydrobiopterin / V. Berka, G. Wu, H. C. Yeh, G. Palmer, A. L. Tsai // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 32243–32251.
7. Leifeld, L. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in fulminant hepatic failure / L. Leifeld, M. Fielenbach, F. L. Dumoulin et al. // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 37. – P. 613–619.
8. Leung, T. M. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis / T. M. Leung, G. L. Tipoe, E. C. Liang // International Journal of Experimental Pathology. – 2008. – Vol. 89. – P. 241–250.

**Касьянова** Татьяна Рудольфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 28-90-75, сот. 8-905-3615127, e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru.

**Левитан** Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 28-90-75, e-mail: bolev@mail.ru.

**Астахин** Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 26-02-33.