

**DIFFERENTIAL APPROACH TO WOUND CLOSING
AFTER SURGICAL TREATMENT OF PILONIDAL
SINUS**

LAVRESHIN P.M., NIKULIN D.Y.

Pilonidal sinus (PS) ranks the 4-th place among the diseases treated in coloproctological department. The rate of postoperative complications varies from 22% to 31%. PS recurs in 10-20% of patients. To improve the surgical treatment of various stages PS the differential therapeutic approach was proposed. 230 patients with PS aged from 17 to 53 years were observed. The control

group (I) consisted of 102 patients treated traditionally. The other group (II) included 128 patients. The selected surgical technique in these patients depended on the severity of the topographic and anatomical peculiarities of coccygeal-gluteal area. Intraskin absorbable suture was performed. The postoperative complications occurred in 19 patients (19,6%) of the group I and in 6 patients (4,7%) of the group II. The relapses of the disease occurred in 11(10,8%) controls and in 1 (0,8%) patients of the group II.

Key words: pilonidal sinus, surgical treatment, prevention of postoperative complications

© П.В. Корой, 2010
УДК 616-06:611.018.74:616.36-004.4

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ С ИСХОДАМИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

П.В. Корой
Ставропольская государственная медицинская академия

Оптимизация прогноза у больных циррозом печени (ЦП) сохраняет высокую актуальность, так как удельный вес лиц трудоспособного возраста среди умерших пациентов с циррозом печени составляет 70%, что свидетельствует, в том числе, о социально-экономической значимости проблемы. При циррозе печени по сравнению с другой соматической патологией отмечена сравнительно высокая госпитальная летальность, связанная с развитием печеночной недостаточности, пищеводного кровотечения, режы – инфекционных осложнений [1].

У 16-28% больных вирусным циррозом печени класса А по Child-Pugh наблюдается декомпенсация заболевания в течение пяти лет, выживаемость составляет 84-86%, а развитие гепатоцеллюлярной карциномы отмечается у 9-10% пациентов с высокой предикторной значимостью возраста, мужского пола, активности процесса и коинфекции в отношении риска появления рака печени [11, 12]. При декомпенсированном циррозе печени (класс С) однолетняя выживаемость не превышает 50%, особенно в случаях рефрактерного асцита, гипоальбуминемии и эпизодов спонтанного бактериального перитонита. По другим данным, постстационарная летальность в течение 18 месяцев в этой группе больных достигает 6,5%, что связано с развитием печеночной комы, кровотечения из вен пищевода и гепаторенального синдрома – преимущественно в случаях алкогольной и алкогольно-вирусной природы заболевания [2]. Кумулятивная смертность у

больных алкогольным циррозом печени через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения равняется 18%, 28%, 36% и 40% соответственно, а кумулятивная смертность через 5, 10 и 15 лет составляет 71%, 84% и 90% [6].

Традиционной шкалой оценки тяжести цирроза печени и определения его прогноза является индекс Child-Pugh [3], хотя имеются сомнения в адекватности его предикторной способности для прогнозирования летальности [6]. В настоящее время предлагаются различные шкалы и показатели неблагоприятного прогноза заболевания с более высокой предсказательной точностью в отношении смертности, такие как шкала MELD, оценка степени гипонатриемии [3], комбинация показателей активности щелочной фосфатазы, возраста и употребления алкоголя [6], тогда как данные об эффективности применения количественных тестов функции печени (тесты GEC и MEGX) в качестве прогностических инструментов выживаемости крайне противоречивы [3].

Хронические заболевания печени сопровождаются патологией сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, изменениями систем физиологических антикоагулянтов и фибринолиза, ускоренным внутрисосудистым свертыванием крови [4, 8]. Микроциркуляторные нарушения и дисфункция эндотелия являются важнейшей составной частью патогенеза хронической патологии печени, влияя на характер ее течения, гистологическую картину и, в конечном итоге, – на прогноз [10, 18, 23, 24]. Дисбаланс в системе эндотелиальных медиаторов при циррозе печени коррелирует с его тяжестью, наличием асцита, что предполагает важную роль печеночноклеточной недостаточности и портальной гипертензии в возникновении дисфункции эндотелия [8, 10, 18, 24]. С другой стороны, прогностическое значение имеет клиническая манифестация отклонений гемостатиче-

Корой Павел Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 СтГМА; тел.: (8652) 32-35-37, 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru.

ского гомеостаза в виде геморрагий, в том числе из желудочно-кишечного тракта [7, 22]. Взаимосвязь и взаимовлияние показателей микроциркуляции, функции эндотелия и особенностей течения цирроза печени практически не изучены.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи показателей микроциркуляции и эндотелиальных маркеров с прогнозом цирроза печени.

Материал и методы. Обследовано 49 больных (32 мужчины, 17 женщин) в возрасте от 28 до 64 лет. У 20 пациентов установлен диагноз ЦП алкогольной этиологии, у 29 – вирусной. Контрольную группу составили 60 здоровых людей в возрасте от 20 до 55 лет.

У всех больных оценивали исход заболевания в ходе одно – и пятилетнего наблюдения.

Обследование больных проводили на стационарном этапе (до начала периода наблюдения). Содержание эндотелина-1 в плазме устанавливали методом ИФА наборами фирмы «Biomedica-Gruppe» (Австрия), тромбомодулина – реактивами фирмы «Diacclone» (Франция). Уровень оксида азота в крови определяли колориметрическим методом по количеству нитратов и нитритов с использованием стандартного тест-набора («R&D Systems», США). Активность фактора Виллебранда изучали на агрегометре фирмы «Биола» с использованием набора реагентов НПО «Ренам» (Россия). Биомикроскопию сосудов темпоральной части глазного яблока осуществляли с помощью щелевой лампы ЩЛ-56 при 60-кратном увеличении с оценкой состояния микроциркуляции по качественно-количественной системе критериев и определением

интегрального конъюнктивального индекса (КИ_и).

Результаты статистически обработали с помощью программ Microsoft Excel 2000 для Windows XP, Primer of Biostatistics 4.0 для Windows 98. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней±стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Ньюмена-Кейлса. При статистическом анализе качественных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью, точностью метода. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в динамике однолетнего наблюдения возникло у 9 больных (18,4%), в динамике пятилетнего наблюдения развилось в 42,9% случаев (21 пациент). Среднее время появления данного осложнения составило $5,22 \pm 1,11$ и $17,04 \pm 2,59$ месяцев соответственно.

Больные без кровотечения или с кровотечением из пищеводных эктазий (в динамике 12 месяцев наблюдения) достоверно различались по удельному весу алкогольного цирроза печени (30% против 88,9%; $\chi^2 = 8,25$; $p < 0,05$) и острого алкогольного гепатита (15% против 55,6%; $\chi^2 = 4,80$; $p < 0,05$), содержанию билирубина ($70,86 \pm 16,52$ мкмоль/л против $158,11 \pm 44,17$ мкмоль/л; $p < 0,05$), значениям индекса Child-Pugh

Таблица 1

Эндотелиальные маркеры и показатели микроциркуляции у больных с учетом возникновения кровотечения из вен пищевода в течение 1 и 5 лет наблюдения ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Показатель	Контроль	Кровотечение из пищеводных эктазий	
		развилось	не развилось
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,26±0,02	$3,30 \pm 1,47$ */** $2,58 \pm 0,82$ */**	$1,57 \pm 0,39$ * $1,35 \pm 0,38$ *
Оксид азота (мкмоль/л)	34,68±2,57	$518,12 \pm 258,63$ */** $357,27 \pm 121,02$ */**	$177,39 \pm 27,98$ * $152,00 \pm 17,57$ *
Тромбомодулин (нг/мл)	2,81±0,11	$9,70 \pm 2,19$ */** $8,21 \pm 1,18$ */**	$6,11 \pm 0,55$ * $5,67 \pm 0,56$ *
Фактор Виллебранда (%)	80,66±2,41	$14,75 \pm 4,68$ */** $107,31 \pm 2,64$ */**	$96,44 \pm 2,52$ * $94,04 \pm 3,45$ *
КИ _и (баллы)	2,40±0,20	$11,87 \pm 0,74$ */** $10,89 \pm 0,42$ */**	$9,34 \pm 0,31$ * $9,00 \pm 0,35$ *

Примечание. В числителе данные через 1 год наблюдения, в знаменателе – через 5 лет; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ в сравнении с противоположной группой в аналогичный временной интервал.

Таблица 2

Эндотелиальные маркеры и состояние микроциркуляции у больных в зависимости от исхода цирроза печени ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Показатель	Контроль	Летальный исход	
		да	нет
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,26±0,02	$2,91 \pm 0,96$ */** $2,28 \pm 0,54$ */**	$1,35 \pm 0,38$ * $0,67 \pm 0,22$
Оксид азота (мкмоль/л)	34,68±2,57	$408,18 \pm 157,86$ */** $275,78 \pm 74,89$ *	$158,42 \pm 15,00$ * $150,46 \pm 17,86$
Тромбомодулин (нг/мл)	2,81±0,11	$8,78 \pm 1,27$ */** $7,55 \pm 0,75$ */**	$5,72 \pm 0,61$ * $4,41 \pm 0,77$
Фактор Виллебранда (%)	80,66±2,41	$108,86 \pm 3,97$ */** $103,06 \pm 2,56$ */**	$95,06 \pm 2,77$ * $89,90 \pm 5,30$
КИ _и (баллы)	2,40±0,20	$11,40 \pm 0,55$ */** $10,40 \pm 0,33$ */**	$9,00 \pm 0,31$ * $8,35 \pm 0,43$ *

Примечание. В числителе данные через 1 год наблюдения, в знаменателе – через 5 лет; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ в сравнении с противоположной группой в аналогичный временной интервал.

(7,50±0,35 баллов против 9,22±0,92 баллов; $p < 0,05$) и степени расширения вен пищевода (1,31±0,21 против 2,31±0,28; $p < 0,05$). В динамике 5-летнего наблюдения достоверные различия были обнаружены только для градации эзофагальных венэктазий (1,21±0,28 против 2,04±0,20; $p < 0,05$).

Исходная концентрация всех эндотелиальных маркеров в плазме крови и значения KI_{II} у 9 больных циррозом печени с кровотечением из вен пищевода в течение 1 года после обследования была достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием данного осложнения за этот временной интервал (табл. 1). Аналогичная картина регистрировалась и через 5 лет наблюдения.

Частота встречаемости содержания эндотелина-1 в крови более 1 фмоль/мл у больных циррозом печени, у которых впоследствии (за 5 лет наблюдения) развилось кровотечение из эктазий пищевода, была выше, чем у пациентов без пищеводного кровотечения (47,4% случаев против 28,0%; $p > 0,05$). Удельный вес показателей тромбомодулина более 10 нг/мл в случаях кровотечения (31,6% случаев) был также несколько выше, чем у пациентов без этого осложнения (12,0%; $p > 0,05$). Доля пациентов с циррозом печени и активностью фактора Виллебранда более 100%, у которых в динамике возникло кровотечение из эктазий пищевода (78,9% случаев), была выше, чем в отсутствии кровотечения (36%) ($\chi^2 = 6,39$; $p < 0,05$).

Содержание эндотелина-1 более 1 фмоль/мл имело в 1/5-летнем прогнозировании кровотечения из вен пищевода чувствительность 62,5%/47,4%, специфичность 69,4%/72,0%, положительную предсказательную ценность 31,3%/56,3%, отрицательную предсказательную ценность 89,3%/64,3% и точность метода 68,2%/61,4%. Уровень тромбомодулина более 10 нг/мл обладал в этом отношении чувствительностью 50,0%/31,6%, специфичностью 86,1%/88%, положительной предсказательной ценностью 44,4%/66,7%, отрицательной предсказательной ценностью 88,6%/62,9% и точностью метода 79,6%/63,6%. Активность фактора Виллебранда более 100% как прогностический показатель пищеводных кровотечений у больных ЦП показала чувствительность 87,5%/78,9%, специфичность 52,8%/64,0%, положительную предсказательную ценность 29,2%/62,5%, отрицательную предсказательную ценность 95,0%/80% и точность метода 45,5%/70,5%.

Летальный исход в динамике одного года наблюдения имел место у 16 больных (32,7%), в динамике пяти лет зарегистрирован в 71,4% случаев (35 пациентов). Среднее время его развития составило 6,93±1,03 и 17,25±1,87 месяцев соответственно. Основными причинами смерти в течение 1 и 5 лет наблюдения были: кровотечение из пищеводных эктазий (50% и 48,6%), печеночная недостаточность с развитием печеночной комы (43,8% и 45,7%) и рак печени (6,2% и 5,7% соответственно). Пациенты с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (в динамике 12-месячного наблюдения) достоверно различались по концентрации билирубина (46,43±9,32 мкмоль/л против 170,01±39,00 мкмоль/л; $p < 0,05$), индексу Child-Pugh (7,09±0,33 баллов против 9,31±0,68 баллов; $p < 0,05$), частоте встречаемости случаев алкогольного цирроза печени (18,2% против 87,5%; $\chi^2 = 18,66$; $p < 0,05$) и острого алкогольного гепатита (6,1% против 56,3%; $\chi^2 = 12,84$; $p < 0,05$), а также декомпенсации портальной гипертензии (39,4% против 75%; $\chi^2 = 4,13$; $p < 0,05$). В динамике 5 лет после обследования такие различия сохранялись только в случаях индекса Child-Pugh (6,85±0,57 против 8,35±0,41; $p < 0,05$) и удельного веса

алкогольного цирроза печени (14,3% против 51,4%; $\chi^2 = 4,27$; $p < 0,05$).

У умерших в течение одного года после обследования больные изначально определялись достоверно более высокие уровни всех медиаторов эндотелия и KI_{II} , чем при благоприятном прогнозе в течение указанного срока (табл. 2). У больных, смерть которых наступила в 5-летний срок наблюдения, также отмечались исходно сравнительно более высокие показатели эндотелина-1, тромбомодулина, фактора Виллебранда и KI_{II} , а концентрация оксида азота при развитии летального исхода имела тенденцию к более высоким исходным значениям.

Встречаемость содержания эндотелина-1 в крови более 1 фмоль/мл в группе больных ЦП с летальным исходом (за 5 лет наблюдения) составила 45,5%, что было выше, чем у выживших пациентов (18,2%, $p > 0,05$). Удельный вес больных с количеством тромбомодулина более 10 нг/мл в группе умерших (30,3%) был выше, чем в группе выживших (0%, $\chi^2 = 2,76$, $p = 0,097$). Доля пациентов с активностью фактора Виллебранда более 100% (66,7%) также встречалась чаще в случаях развития в этот срок летального исхода (18,2%, $\chi^2 = 5,96$, $p < 0,05$).

Количество эндотелина-1 более 1 фмоль/мл в 1/5-летнем прогнозировании развития неблагоприятного исхода заболевания имело чувствительность 53,3%/45,5%, специфичность 72,4%/81,8%, положительную предсказательную ценность 50%/88,2%, отрицательную предсказательную ценность 75%/33,3% и точность метода 65,9%/54,5%. Уровень тромбомодулина более 10 нг/мл в этом контексте обладал чувствительностью 46,7%/30,3%, специфичностью 89,7%/100%, положительной предсказательной ценностью 70,0%/100%, отрицательной предсказательной ценностью 76,5%/32,4% и точностью метода 75,0%/47,7%. Активность фактора Виллебранда более 100% как показатель неблагоприятного прогноза показала чувствительность 73,3%/66,7%, специфичность 55,2%/81,8%, положительную предсказательную ценность 45,8%/91,7%, отрицательную предсказательную ценность 80,0%/45,0% и точность метода 61,4%/70,5%.

Полученные данные подтверждают тезис о том, что показатели микроциркуляции и эндотелия имеют четкую взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом заболевания, обосновывая их использование в качестве предикторов развития кровотечения из варикозного расширения вен пищевода и летального исхода.

Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, являясь осложнением портальной гипертензии, сопровождается при циррозе печени высокой смертностью, достигающей 20-35% [21]. У 25-30% больных ЦП с варикозно расширенными венами пищевода без геморрагического анамнеза кровотечение манифестирует и в 70% случаев рецидивирует в ближайшие два года [14].

Выявлены сравнительно более высокие исходные значения всех эндотелиальных маркеров и микроциркуляторных индексов в случаях развития кровотечения из пищеводных эктазий в течение ближайшего года наблюдения при сохранении взаимосвязи изучаемых показателей с геморрагическим синдромом в последующие 5 лет после обследования. Высокая отрицательная предсказательная ценность значений эндотелина-1 более 1 фмоль/мл, тромбомодулина более 10 нг/мл и активности фактора Виллебранда выше 100% в прогнозировании возникновения кровотечения из вен пищевода в течение года после обследования подчеркивает высокую вероятность

отсутствия развития данного осложнения у пациентов с более низкими показателями этих медиаторов эндотелия.

Взаимосвязь плазменного эндотелина-1 и геморагического синдрома патогенетически оправдана с учетом индуцирующего влияния циркулирующих эндотоксинов на продукцию медиатора и других вазоконстриктивных циклооксигеназных продуктов, что приводит к нарушениям системной и висцеральной гемодинамики, повышению портального давления, а также сокращению звездчатых клеток, повышению внутрипеченочного сосудистого сопротивления и варикозного давления [22, 23]. Увеличенные уровни оксида азота на этом фоне способствуют изменению субэндотелиально-тромбоцитарных взаимодействий и нарушению активации тромбоцитов *in vivo*, внося негативный вклад в обеспечение адекватного гемостаза при геморагическом синдроме [7, 8, 22]. Показана предикторная роль времени кровотечения (отражающего, помимо тромбоцитарных дефектов, чрезмерную продукцию оксида азота и повышенную релаксацию) в появлении геморагических осложнений при хронической патологии печени. Концентрация тромбомодулина с учетом его стимулирующего влияния на систему протеина С и ингибирующего – на генерацию тромбина и фибрина, активацию тромбоцитов может быть ассоциирована с развитием геморагий, так как показана высокая частота кровотечений у больных с повышенными показателями белка [9]. Фактор Виллебранда, стабилизируя VIII фактор, облегчая субэндотелиально-тромбоцитарные контакты, участвуя в адгезии и агрегации тромбоцитов, препятствует появлению геморагий. При этом увеличение его активности можно рассматривать как феномен компенсации дисбаланса в системе гемостаза, сдвинутого в сторону преобладания антикоагулянтов. Однако имеются данные, свидетельствующие о влиянии повышенной циркуляции мультимеров фактора Виллебранда на возникновение микроциркуляторных нарушений, прогрессирование повреждения печени и, соответственно, увеличение тяжести портальной гипертензии в виде варикозного расширения вен пищевода [24].

По нашим данным, показатели микроциркуляции и эндотелия имеют четкую взаимосвязь с 1- и 5-летней летальностью при ЦП в виде сравнительно более высоких исходных значений у умерших пациентов. Выявленная специфичность, положительная предсказательная ценность значений эндотелина-1 более 1 фмоль/мл, тромбомодулина – более 10 нг/мл и активности фактора Виллебранда – выше 100% в прогнозировании летального исхода в течение 5 лет после обследования определяет высокую прогностическую их значимость.

Взаимосвязь микроциркуляторных нарушений и эндотелиальной дисфункции с прогнозом цирроза печени вполне оправдана в связи со способностью эндотелия как компонента системы микроциркуляции регулировать тонус и проницаемость сосудов, гемостатические реакции, транспорт веществ, барьерную функцию. Повреждение и дисбаланс функционирования эндотелия могут приводить к гипоксии и гибели гепатоцитов, результатом чего является прогрессирование цирроза печени [20]. Так, увеличенная концентрация эндотелина-1, оксида азота, фактора Виллебранда коррелирует с тяжестью патологии печени и показателями синтетической и детоксикационной функции [13, 15, 18, 19] при особенно высоких их уровнях у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью на фоне фульминантного гепатита или терминальной стадии

цирроза [10, 13, 15, 25]. Кроме того, вышеуказанные медиаторы вовлечены в патогенез таких прогностически неблагоприятных осложнений портальной гипертензии, как спонтанный бактериальный перитонит, гепатопульмонарный синдром, портальная кардиомиопатия, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия [5, 17, 18, 23].

Увеличенное плазменное содержание тромбомодулина и фактора Виллебранда имеет важное прогностическое значение при различной патологии, ассоциируясь с повышенным уровнем смертности [9]. Так, при неблагоприятном исходе алкогольного гепатита уровень фактора Виллебранда был значительно повышен и оставался неизменным в противоположность постепенному его снижению у пациентов с благоприятным прогнозом заболевания [24]. Кроме того, связанное с неблагоприятным прогнозом снижение продукции звездчатыми клетками плазменной протеиназы ADAMTS13, ответственной за расщепление высокомолекулярных мультимеров фактора Виллебранда, приводит к циркуляции больших мультимеров, способствуя сладжу тромбоцитов, микроциркуляторным нарушениям, прогрессированию повреждения печени и развитию мультиорганной недостаточности [16, 24].

Таким образом, измененные уровни эндотелиальных маркеров и микроциркуляторные нарушения у больных циррозом печени взаимосвязаны с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Выводы

1. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода развивается у 18,4% больных циррозом печени в динамике однолетнего наблюдения и в 42,9% случаев – в динамике пятилетнего наблюдения.
2. Летальный исход заболевания как результат печеночной недостаточности или геморагического синдрома наблюдается в течение одного года у 32,7% больных и в течение 5 лет у 71,4% пациентов с ЦП.
3. В случаях неблагоприятного течения цирроза печени (кровотечение, летальный исход) определяются исходно более высокие показатели эндотелиальных медиаторов и интегрального конъюнктивного индекса.

Литература

1. Белякин, С.А. Доля умерших пациентов трудоспособного возраста в различных этиологических группах цирроза печени / С.А. Белякин, А.Н. Бобров, С.В. Плюснин, А.И. Хазанов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы Четырнадцатой Росс. конф. «Гепатология сегодня». – 2009. – №1. – С. 6.
2. Сторожаков, Г.И. Структура осложнений и летальность у больных циррозом печени / Г.И. Сторожаков, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы Четырнадцатой Росс. конф. «Гепатология сегодня». – 2009. – №1. – С. 19.
3. Addario, L. Prognostic value of quantitative liver function tests in viral cirrhosis: a prospective study / L. Addario, G. Scaglione, G. Tritto [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 18 (7). – P. 713-720.
4. Amitrano, L. Coagulation disorders in liver disease / L. Amitrano, M.A. Guardascione, V. Brancaccio, A. Balzano // Semin. Liver Dis. – 2002. – Vol. 22 (1). – P. 83-96.

5. Anand, R. Endothelin is an impotent determinant of renal function in a rat model of acute liver and renal failure / R. Anand, D. Harry, S. Holt [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 50 (1). – P. 111-117.
6. Bell, H. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 norwegian patients admitted to One unit / H. Bell, J. Jahnsen, E. Kittang [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39 (9). – P. 858-863.
7. Cahill, P.A. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension / P.A. Cahill, E.M. Redmond, J.V. Sitzmann // *Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 89. – P. 273-293.
8. Caldwell, S.H. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management / S.H. Caldwell, M. Hoffman, T. Lisman [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 1039-1046.
9. Califano, F. Clinical importance of thrombomodulin serum levels / F. Califano, T. Giovannello, P. Pantone [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2000. – Vol. 4. – P. 59-66.
10. Curgunlu, A. Plasma nitrate/nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis / A. Curgunlu, P. Vural, M. Canbaz [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2005. – Vol. 19 (5). – P. 177-181.
11. Fattovich, G. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients / G. Fattovich, M. Pantalena, I. Zagni [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97 (11). – P. 2886-2895.
12. Fattovich, G. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors / G. Fattovich, T. Stroffolini, I. Zagni, F. Donato // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127 (5, Suppl 1). – S. 35-50.
13. Hasegawa, T. Plasma endothelin-1 level as a marker reflecting the severity of portal hypertension in biliary atresia / T. Hasegawa, T. Kimura, T. Sasaki, A. Okada // *J. Pediatr. Surg.* – 2001. – Vol. 36 (11). – P. 1609-1612.
14. Lay, C.-S. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis / C.-S. Lay, Y.-T. Tsai, F.-Y. Lee [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 413-419.
15. Maruyama, S. Hyperendothelinemia and ICG clearance in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis / S. Maruyama, C. Hirayama, S. Yamamoto [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47 (4). – P. 773-777.
16. Masahito, U. Decreased activity of plasma ADAMTS13 may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis / U. Masahito, M. Tomomi, I. Masatoshi [et al.] // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29 (12). – P. 264S-271S.
17. Moller, S. Cardiovascular complications of cirrhosis / S. Moller, J.H. Henriksen // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 268-278.
18. Parvu, A.E. Nitric oxide in patients with chronic liver diseases / A.E. Parvu, V. Nrgrean, L. Plesca-Manea [et al.] // *Roman. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 14 (3). – P. 225-230.
19. Senzolo, M. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation / M. Senzolo, P. Burra, E. Cholongitas, A.K. Burroughs // *World. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12 (48). – P. 7725-7736.
20. Singer, G. Role of LPS in the hepatic microvascular dysfunction elicited by cecal ligation and puncture in mice / G. Singer, J. Houghton, C.A. Rivera [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 799-806.
21. Tacke, F. A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in patients with chronic liver disease / F. Tacke, K. Fiedler, C. Trautwein // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42 (3). – P. 374-382.
22. Thalheimer, U. Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding / U. Thalheimer, C. Triantos, D. Samonakis [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54 (2). – P. 310-311.
23. Thalheimer, U. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis / U. Thalheimer, C. Triantos, D. Samonakis [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P. 556-563.
24. Tomomi, M. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis / M. Tomomi, U. Masahito, I. Masatoshi [et al.] // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* – 2007. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 27S-35S.
25. Walsh, T.S. Soluble adhesion molecules and endothelin in patients with fulminant hepatic failure: evidence for endothelial activation and injury / T.S. Walsh, S.J. Wigmore, A. Lee, J.A. Ross // *Brit. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 84 (5). – P. 659-659.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ С ИСХОДАМИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

П.В. КОРОЙ

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи показателей микроциркуляции и эндотелиальных маркеров с прогнозом цирроза печени.

У 49 пациентов с циррозом печени изучали состояние микроциркуляции, определяли интегральный конъюнктивный индекс и плазменное содержание эндотелина-1, оксида азота, тромбомодулина, фактора Виллебранда, сопоставляли значения с исходом заболевания в динамике однолетнего и пятилетнего наблюдения.

Исходная концентрация всех эндотелиальных мар-

керов в плазме крови и значения интегрального КИ у больных циррозом с кровотечением из варикозно расширенных вен, наступившим как в течение 1 года, так и через 5 лет после обследования, была сравнительно более высокой. У умерших в течение указанного времени больных также изначально определялись достоверно более высокие, чем у выживших, уровни изучаемых параметров.

Таким образом, при циррозе печени неблагоприятного течения (кровотечение, смерть больного) определяются сравнительно более высокие значения эндотелиальных медиаторов и интегрального конъюнктивного индекса, которые могут быть использованы как прогностические показатели.

Ключевые слова: медиаторы эндотелия, цирроз печени, кровотечение из вен пищевода, прогноз

DISTURBANCES OF MICROCIRCULATION, ENDOTHELIAL MEDIATORS AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

KOROY P.V.

The aim was to study association of microcirculatory parameters and endothelial markers with prognosis in liver cirrhosis.

Prognostic capability of microcirculation characteristics, plasma concentrations of endothelin-1, nitric oxide and thrombomodulin, integrated conjunctival index and Villebrand factor was assessed in 49 patients with liver

cirrhosis during one-year and five-year observation period.

Base plasma concentrations of studied endothelial function markers and value of integrated conjunctival index were relatively high in patients with liver cirrhosis and esophageal varicose veins hemorrhage during observation period and also in the cases of fatal outcomes.

Thus, relatively high plasma levels of endothelial mediators and value of integrated conjunctival index can be considered to be predictors of unfavorable prognosis (hemorrhage, fatal outcomes) for liver cirrhosis.

Key words: endothelial mediators, liver cirrhosis, esophageal varicose veins hemorrhage, prognosis

© Коллектив авторов, 2010
УДК 615.03

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.И. Боева, А.С. Иваненко, В.Н. Колесников, М.Х. Байкулова
Ставропольская государственная медицинская академия

Эпидемиологические и клинические исследования больных ишемической болезнью сердца (ИБС), проведенные в разных странах, показывают, что в условиях «обычной» амбулаторной практики лишь 20-30% всех пациентов имеют концентрацию фракций липопротеидов в сыворотке крови, соответствующую рекомендуемому целевому уровню [2, 5]. Одна из основных причин – снижение приверженности больных к липидснижающей терапии [3, 12]. По данным S. Andradí и соавт. [9], от 37 до 46% пациентов отказываются от назначенного врачом для длительной терапии препарата уже в течение 1-го года лечения. Исследования, проведенные в Москве и Московской области, показали, что больные самостоятельно прекращают приём статинов в среднем через 2 месяца после их назначения [7].

Проблема приверженности пациентов к фармако-терапии, или комплаенса, возникает, прежде всего, когда имеется необходимость в длительном, часто на протяжении всей жизни приеме лекарств, а тем более их нефиксированных комбинаций. Нарушения липидного обмена у больных ИБС относятся именно к такой патологии [5]. В качестве основных известных мало

модифицируемых факторов, определяющих приверженность к лечению, выделяют характеристики самого препарата, в частности, профиль безопасности, терапевтическую эффективность, удобство применения, а также стоимость лечения [6, 8]. Не менее важной причиной неудовлетворительной приверженности к лечению является отсутствие очевидного для больного эффекта терапии статинами. Оценка переносимости и эффективности лечения проводится главным образом во время лабораторного и инструментального обследования, назначаемого врачом. Среди факторов, влияющих на приверженность в этом случае, большую роль играет мотивированность больных к лечению. Для улучшения данного показателя предлагается внедрять в практику работы терапевтов и кардиологов амбулаторно-поликлинического звена более активный подход к ведению пациентов. Понятие «активного ведения» подразумевает телефонные контакты с пациентом с целью контроля соблюдения врачебных рекомендаций и своевременного титрования дозы применяемого статина, а также привлечение больного к обучению в тематических кардиологических «школах» и «клубах». Однако даже такой подход не всегда позволяет добиться оптимального комплаенса [1].

Целью исследования явился поиск дополнительных потенциально модифицируемых клинических и социально-психологических факторов, оказывающих влияние на приверженность к гиполипидемической терапии больных ИБС с нарушениями липидного обмена.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования у 62 больных со стабильными формами ИБС и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 2,5 ммоль/л проводили сравнительную оценку влияния ряда клинико-anamnestических, социальных и психологических факторов на степень приверженности к липидснижающей терапии и её динамику в течение 6 месяцев наблюдения.

Боева Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 СтГМА, тел.: (8652)282105, 8(928)8117274, e-mail: box0271@mail.ru.

Иваненко Анна Сергеевна, клинический ординатор кафедры внутренних болезней № 1 СтГМА, тел.: 89064918191, e-mail: a.german.19@mail.ru.

Колесников Владимир Николаевич, главный сердечно-сосудистый хирург Ставропольского края, главный врач Краевого клинического кардиологического диспансера, тел.: 89286300738, e-mail: skkdc@skkdc.ru

Байкулова Мадина Хасановна, врач-кардиолог первой категории Краевого клинического кардиологического диспансера, тел.: 89283213267, e-mail: skkdc@skkdc.ru