

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-004:611.018.74-008.3/.5]-08

В.І. Русин, Є.С. Сірчак, О.І. Петричко, М.М. Івачевський

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Ужгородський національний університет

Представлені результати комплексного лікування 95 хворих на цироз печінки із використанням L-аргініну (ті-вортін). Доведено виражену позитивну динаміку лабораторних та інструментальних показників дисфункції ендотелію під впливом L-аргініну у хворих на цироз печінки з ознаками портальної гіпертензії.

Ключові слова: цироз печінки, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

В Україні захворювання шлунково-кишкового тракту знаходяться на другому місці в структурі загальної захворюваності серед дорослого населення, а кількість первинних звертань з приводу цих хвороб збільшились за останні 10 років в 3-4 рази. Цироз печінки (ЦП) займає четверте місце серед основних причин смертності у хворих віком старше 40 років. Це обумовлено збільшенням частоти виникнення ускладнень, декомпенсованих форм даного захворювання. У пацієнтів, яким вперше виставлений діагноз цироз печінки, ускладнені форми складають більше 60% [4].

У зв'язку з цим, особливої актуальності набуває проблема своєчасної діагностики та розробки ефективних методів лікування цирозу печінки. Без сумніву, найбільш ефективною для лікування захворювань печінки є саме етіотропна терапія. Тому весь час продовжується пошук нових інфекційних збудників захворювань печінки, що дає можливість на ранніх етапах втручатись у його перебіг або повністю попередити виникнення захворювання. У той же час інтенсивно розробляються сполуки, які володіють антифібротичною активністю, для застосування у тих випадках, коли дія на причинний фактор є ускладненою.

В якості неспецифічної терапії для лікування захворювань печінки широко застосовують гепатопротекторні лікарські препарати. L-аргінін – амінокислота, яка відноситься до класу умовно незамінних амінокислот і

є активним та різностороннім клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму, здійснює гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах. Аргінін також являється субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах. NO відіграє важливу роль в біорегуляції організму, будучи одним із найбільш дрібних відомих молекул – біологічних месенджерів. Фізіологічна роль оксиду азоту полягає в релаксації кровоносних судин, гладкої мускулатури трахеї, шлунку, кишківника, сечового міхура, матки та ін., також покращує мікроциркуляцію і портальний кровообіг в печінці [1, 2].

Результати багаточисельних досліджень показали, що у місцях ураження судинної стінки синтез і біодоступність NO суттєво знижені. Це змінює динамічну рівновагу факторів, які впливають на тонус судин, і провокує розвиток вазоконстрикції. У цьому процесі значну роль відіграють судини опору, в основному за рахунок змін ендотеліозалежної вазодилатації. Ведеться пошук нових, перспективних засобів, які впливаючи на ендотелій судин, призводять до нормалізації порушеної рівноваги між виробленням вазоконстрикторів та вазодилаторів судинної стінки. На нашу думку, в цьому плані перспективним являється призначення препаратів L-аргініну в комплексній терапії та профілактиці розвитку ознак портальної гіпертензії у хворих на ЦП [5, 7].

Мета дослідження – дослідити вплив аспартату L-аргініну (тіворгіну) на динаміку показників дисфункції ендотелію у хворих на цироз печінки з ознаками портальної гіпертензії.

Матеріал та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 95 хворих на цироз печінки (ЦП), які лікувалися у хірургічній клініці, відділенні анестезіології та інтенсивної терапії і гастроентерології ЗОКЛ ім. Андрія Новака м. Ужгорода.

Серед обстежених хворих чоловіків було 63 (66%), віком $52,2 \pm 8,9$ років, жінок було – 32 (34%), віком $47,5 \pm 5,3$ років. Контрольну групу склали 20 фактично здорових осіб у віці від 23 до 58 років, середній вік яких складав $38,2 \pm 1,6$ років. Серед них чоловіків було 11 (55%), жінок – 9 (45%).

Всі хворі на ЦП на фоні дієтичного харчування (стіл №5 за М.І. Певзнером) отримали базисне лікування із застосуванням гепатопротекторів, сечогінних засобів, дезінтоксикаційної та вітамінотерапії, β -адреноблокаторів та лактулози.

Хворі були розділені на дві групи. В I групі ввійшло 49 хворих, як крім основної терапії, в комплексі лікування отримували тіворгін (4,2% розчин L-аргініну) в наступній дозі: перші 4 доби по 100 мл двічі на добу в/в краплинно, потім протягом 10 діб – по 100 мл на добу. Одночасно пацієнти перорально приймали 20 мл тіворгіну. Хворі II групи (46 пацієнтів) тіворгін не отримували.

Діагноз ЦП виставлявся з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) та інструментальних методів дослідження (УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС верхніх відділів шлунково-кишкового тракту).

Всім хворим було проведено детальне дослідження крові з акцентом на визначення основних гемореологічних і гемостатичних показників, а також одного з маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕД) – фактору фон Віллебранда (ФВ) за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens.

Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) плечової артерії вивчали по методу, запропонованому D.Celermajer. Ультразвукове дуплек-

сне сканування плечової артерії виконувалося на апараті HDI-1500 (США), з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 мГц і 5-10 мГц – „Zonarae” (США). Плечову артерію досліджували на 3-10 см вище за ліктьовий згин. Дослідження проводили в режимі двомірного сканування з синхронним записом ЕКГ; діаметр артерії вимірювали у фазу діастолу у В-режимі, в доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією. Стимулом ендотеліозалежної вазодилатації була реактивна гіперемія, що створюється манжетою, накладеною на ділянку дистальніше проведеного дослідження. Діаметр плечової артерії вимірювали у стані спокою (через 10-15 хв. відпочинку). У манжеті створювали тиск 200-300 мм.рт.ст. на 5 хв., після чого тиск усували, діаметр і швидкість кровотоку вимірювали відразу після зняття манжети протягом п'яти хвилин з інтервалом в 30 секунд. Збільшення діаметру плечової артерії через 60-90 секунд на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію.

Після відновлення діаметру артерії через 15 хв. хворий приймав 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. У даній методиці нітрогліцерин використовували як ендотеліозалежний (ЕНВД) стимул, що викликає релаксацію периферичних судин. Вимірювання повторювали через 2 і 5 хв. після прийому нітрогліцерину. Реакцію на посилення кровотоку розраховували як різницю діаметру на тлі реактивної гіперемії і початкового, реакцію на нітрогліцерин – як різницю діаметру на 2-й хвилині після прийому нітрогліцерину і початкового. Нормальною реакцією плечової артерії умовно прийнято рахувати її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10% і більш від початкового діаметру. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикція вважається патологічною реакцією. Дисфункція ендотелію верифікувалась при розширенні судини на реактивну гіперемію достовірно менше, ніж на прийом нітратів [6].

Результати та обговорення

Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП розподілили по кла-

Таблиця 1.

Розподіл хворих на цироз печінки по ступеням важкості по класам Child-Pugh

Ступені важкості по Child-Pugh	I група хворих (n=49)		II група хворих (n=46)	
	Абс.	%	Абс.	%
Клас А (n=25)	11	22	14	30
Клас В (n=40)	23	47	17	37
Клас С (n=30)	15	31	15	33

сам важкості за Child-Pugh, враховуючи рівень білірубину, альбуміну, протромбінового індексу та наявність або відсутність асцити і печінкової енцефалопатії [3].

Як видно із таблиці 1, розподіл по важкості стану хворих по Child-Pugh в двох групах був однорідним.

Під впливом комплексного лікування із застосуванням тівортину у хворих на цироз печінки оцінювали динаміку клінічної та лабораторної симптоматики. В перші доби ефект від застосування тівортину відмічався практично відразу же по закінченню переливання препарату, але він носив хвилеподібний характер – через деякий час наставало певне погіршення до наступного введення препарату. Але під кінець комплексного лікування (10-14 доби), група хворих на ЦП, які отримувала тівортин, відмічали кращу позитивну динаміку клінічної симптоматики, у порівнянні з хворими II групи.

Також оцінювали динаміку лабораторних та інструментальних показників ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП на фоні комплексної терапії із використанням тівортину. Результати представлені в таблиці 2.

Характеризуючи отримані результати виявили достовірну тенденцію до нормалізації показників при визначенні ендотеліальної вазодилатацію плечової артерії у хворих, які в комплексній терапії отримали тівортин. А саме, ЕЗВД у I групи хворих при ЦП класу А за Child-Pugh з $7,9 \pm 2,3\%$ підвищилась до $9,9 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), тоді як у хворих II групи класу А за Child-Pugh цей показник підвищився тільки до $7,9 \pm 0,9\%$ з $7,7 \pm 3,1\%$. Найбільш виражена позитивна динаміка показника ЕЗВД отримали у хворих I групи класу В за Child-Pugh, а саме з $6,5 \pm 1,2\%$ показник підвищився

до $9,1 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$), а в хворих II групи цей показник мав тільки незначні коливання від $6,3 \pm 2,2\%$ до $6,3 \pm 2,2\%$. У хворих I групи класу С за Child-Pugh спостерігали теж достовірне підвищення ЕЗВД до $7,8 \pm 0,9\%$ з $5,8 \pm 2,6\%$. Поряд з цим, ендотелійнезалежна вазодилатація фактично не мінчалась в обох групах пацієнтів на цироз печінки.

Ідентичні результати отримали і при характеристиці показників фактору фон Віллебранда, т.т. достовірне зниження даного маркеру ЕД у групі хворих на цироз печінки, які в комплексному лікуванні отримали L-аргінін (табл. 3.). А саме, у хворих I групи класу А за Child-Pugh ФВ знизився з $212 \pm 61\%$ до $205 \pm 74\%$, класу В – з $225 \pm 54\%$ до $213 \pm 48\%$, класу С – з $234 \pm 67\%$ до $220 \pm 59\%$, тоді як у хворих II групи спостерігалась тільки незначні зміни цих показників.

Отже, покращуючи біосинтез NO, L-аргінін стимулює ендотелійзалежну вазодилатацію у пацієнтів з порушеною функцією ендотелію.

Застосування L-аргініну має велике значення у профілактиці (на ранніх стадіях) та лікуванні захворювань, в патогенезі яких лежить дисфункція ендотелію. Логічно припустити, що терапія L-аргініном найбільш ефективна там, де найбільш виражена дисфункція ендотелію – він значно зменшує її прояви, таким чином впливаючи на «динамічний компонент» формування судинних патологій, в частності портальної гіпертензій у хворих на цироз печінки. У хворих на цироз печінки комбінована терапія із використанням тівортину значно покращила функцію ендотелію. Отже, терапія L-аргініном безпечна, покращує ЕЗВД, позитивно впливає на клінічний перебіг цирозу печінки та покращує якість життя даного контингенту пацієнтів.

Таблиця 2.

Динаміка показників ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки під впливом комплексної терапії із застосуванням тівортину

Хворі на цироз печінки		ЕЗВД (%)		ЕНВД (%)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Клас А	I група	7,9±2,3	9,9±1,2*	17,1±4,2	18,1±3,5
	II група	7,7±3,1	7,9±0,9	16,7±1,8	16,9±2,4
Клас В	I група	6,5±1,2	9,1±3,6*	14,6±4,9	15,3±1,2
	II група	6,3±2,2	6,3±2,2	14,5±3,1	15,0±3,3
Клас С	I група	5,8±2,6	7,8±0,9*	11,1±1,5	12,2±1,5*
	II група	5,8±1,9	6,3±1,3	10,9±2,8	11,2±1,4

Примітка: * – виявлена достовірна різниця між показниками у хворих на цироз печінки до лікування та після лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 3.

Динаміка показника фактору фон Віллебранда у хворих на цироз печінки під впливом комплексної терапії із застосуванням тівортину

Хворі на цироз печінки	Фактор фон Віллебранда (%)			
	I група		II група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Клас А	212±61	205±74	211±59	212±73
Клас В	225±54	213±48*	224±77	223±57
Клас С	234±67	220±59*	232±54	230±81

Примітка: * – виявлена достовірна різниця між показниками у хворих на цироз печінки I групи до лікування та після лікування ($p < 0,05$).

Висновки

1. Препарат L-аргініну (тівортін) у комплексному лікуванні хворих на цироз печінки призводить до вираженої достовірної позитивної динаміки лабораторних та інструментальних показників дисфункції ендотелію.

2. Препарат L-аргініну може з ефективністю використовуватися у комплексному лікуванні хворих на цироз печінки з метою корекції ендотеліальної дисфункції.

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

В.И. Русин, Е.С. Сирчак, О.И. Петричко,
М.М. Ивачевский

Представлены результаты комплексного лечения 95 больных циррозом печени с использованием L-аргинина (тивортин). Доказано выраженная позитивная динамика лабораторных и инструментальных показателей дисфункции эндотелия под влиянием L-аргинина у больных циррозом печени с проявлениями портальной гипертензии.

Ключевые слова: цирроз печени, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин.

CORRECTION OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AT PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS*V.I. Rusin, E.S. Sirchak, O.I. Petrichko, M.M. Ivachevskij*

Represented results of complex treatment at 95 patients with liver cirrhosis of use the L-arginine (Tivortin). It is proved expressed positive dynamics of laboratory and instrumental indexes at disfunction of endothelium under act of L-arginine at patients with liver cirrhosis and signs of portal hypertension.

Key words: liver cirrhosis, endothelium disfunction, L-arginine.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // *Consilium medicum Ukraina*. – 2008. – № 11. – С. 38-40.
2. Гуревич М.А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции. /М.А. Гуревич, Н.В. Стуров// *Трудный пациент*. – 2006 – № 3. – С. 23-29.

3. Декомпенсований цироз печінки / [Русин В.І., Сипливий В.О., Русин А.В. та інші.]. – Ужгород: – 2006. – 229 с.
4. Щербиніна М.Б. Сучасні питання організації гастроентерологічної практики в умовах первинної медико-санітарної допомоги / М.Б. Щербиніна, І.Ю. Скірта // *Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник*. – 2009. – Вип. 42. – С. 39-46.
5. Boger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine / R.H. Boger // *J.Nutr.* – 2007. – Vol. 137, № 2. – P. 1650-1655.
6. Celermajer D.S. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bull, J. Robinson, J.E. Deanfield // *J.Am. Coll.Cariol.* – 1994. – Vol. 6, № 24 – P. 1468-1474.
7. Yang Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Z. Yang, X.F. Ming // *Clin. Med. Res.* – 2006. – № 1. – P. 53-65.

Стаття надійшла 17.01.2011